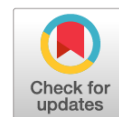


УДК 616.092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20129-54>

Обзорная статья



Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть 1. Грелин и дофамин

Б.А. Рейхардт, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Пищевое поведение включает как удовлетворение метаболических потребностей в питательных веществах, так и гедонические аспекты, связанные с получением удовольствия от приема пищи. Орехисинный гормон грелин повышает мотивацию к потреблению пищи. Ключевую роль в механизмах вознаграждения играет дофаминергическая мезолимбическая система. Грелин регулирует активность этой системы, действуя на нескольких уровнях структурной организации мозга. Кроме того, модулируя систему награды, грелин усиливает подкрепляющие свойства непищевых стимулов. Рассматривается иерархия грелин-чувствительных нейросетей, а также афферентные связи и реципрокные взаимодействия между ее компонентами, опосредующие действие грелина на процесс мотивации в метаболическом и гедоническом питании.

Ключевые слова: пищевое поведение; мотивация; дофаминергическая система вознаграждения; грелин; нейропептид Y; орехисин; меланокортин; гедоническое питание; ангедония.

Как цитировать:

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть 1. Грелин и дофамин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 1. С. 29–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20129-54>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20129-54>
Review Article

Ghrelin-dependent mechanisms of food reward.

Part 1. Ghrelin and dopamine

Boris A. Reikhardt, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Feeding behavior includes both the satisfaction of metabolic nutrient requirements and the hedonic aspects of pleasure. The orexigenic hormone ghrelin increases motivation to food intake. In addition, by modulating the reward system, ghrelin enhances the rewarding properties of non-food stimuli. The dopaminergic mesolimbic system plays a key role in the mechanisms of reward. Ghrelin regulates the activity of this system by acting on several levels of brain organization. The hierarchy of ghrelin-sensitive neural networks, as well as afferent connections and reciprocal interactions between its components, mediating the effect of ghrelin on the process of motivation in metabolic and hedonic type of feeding are considered.

Keywords: feeding behavior; motivation; dopaminergic reward system; ghrelin; neuropeptide Y; orexin; melanocortin; hedonic nutrition; anhedonia.

To cite this article:

Reikhardt BA, Shabanov PD. Ghrelin-dependent mechanisms of food reward. Part 1. Ghrelin and dopamine. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):29–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20129-54>

Received: 17.01.2022

Accepted: 10.02.2022

Published: 29.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Грелин, небольшой (28 а. о.) пептидный гормон, секретируется в желудке, попадает в мозг, где оказывает комплексное действие на потребление пищи [1–5]. Грелин синтезируется в виде белка-предшественника, который подвергается протеолитическому процессингу и ацилированию. В результате образуется активная форма грелина — ацил-грелин (далее, грелин) [6], которая служит лигандом для GHSR1a. GHSR1a (growth hormone secretagogue receptor — рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста) относится к семейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs — G-protein-coupled receptors). В негипофизарных клетках мозга GHSR1a ассоциируется с Gs-субъединицей, передающей сигнал на AC (adenylatcyclase) и далее на PKA (protein kinase A). PKA, фосфорилируя белки-ионные каналы, вызывают деполяризацию мембраны, что в свою очередь стимулирует открытие VGCCs (voltage-gated calcium channel) и вход Ca^{2+} в клетку [7–9]. GHSR1a обильно экспрессируется во многих структурах мозга [10] и проявляют конституционную активность в отсутствие лиганда [11]. Вопрос о путях проникновения грелина в мозг окончательно не решен. В последние годы накапливаются данные, что грелин достаточно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер в различных областях мозга [12, 13]. Предполагается также, что некоторые нейроны могут синтезировать грелин или накапливать периферический грелин [14].

Воздействуя на нейроны ARC (arcuate nucleus — дугообразное ядро), PVN (paraventricular nucleus — паравентрикулярное ядро) и LH (lateral hypothalamus — латеральный гипоталамус), грелин вместе с другими гормонами (лептин, инсулин и т. п.) регулирует энергетический гомеостаз и потребление пищи [15–17]. Голодание приводит к повышению уровня грелина, а его системное/центральное введение стимулирует аппетит и потребление пищи [18]. Поэтому грелин получил название «гормон голода». Вместе с этим все большее количество данных указывает, что повышение уровня грелина служит предиктором получения пищи и играет важную роль в подготовке к ее приему [19].

Помимо регуляции энергетического гомеостаза, грелин обладает способностью повышать пищевую мотивацию, воздействуя на эмоциогенные структуры мозга [4, 20]. Считается, что за поведение, связанное с получением естественных удовольствий, таких как еда, секс и социальные взаимодействия, отвечают дофаминовые (DA) нейроны VTA (ventral tegmental area — вентральная область покрышки) [21], на которые грелин оказывает многоуровневое действие, регулируя активность вышестоящих и нижестоящих афферентов. Открытие грелина в конце XX в. стимулировало дальнейший прогресс в понимании механизмов пищевого поведения и породило надежды исследователей, что целый ряд заболеваний, таких как ожирение, диабет, депрессия и алкоголизм, можно вылечить путем вовлечения рецепторов грелина в фармакотерапию.

Мезолимбическая DA-система вознаграждения

Популяция DA-нейронов локализуется в структурах среднего мозга — VTA и SN (substantia nigra — черная субстанция), откуда они посылают обширные проекции в другие регионы (рис. 1). Так, терминали DA-нейронов мезолимбического тракта проецируются в NAc (nucleus accumbens — прилежащее ядро), где они выбрасывают DA в ответ на вознаграждение или в ожидании награды [4, 22–25]. В результате формируется DA-ось VTA – NAc, связывающая NAc «центр, отвечающий за перевод мотивации в действие» [26] с «сенсорными» нейронами VTA, интегрирующими метаболические и гедонические сигналы, поступающие из других отделов мозга [23]. На важную роль DA в регуляции мотивации указывают наблюдения, что нейролептики (антагонисты рецепторов DA) снижают или блокируют подкрепляющие свойства пищи, воды, аддитивных субстанций, а также эффекты электростимуляции LH у животных [22].

Процесс мотивации неразрывно связан с процессом подкрепления. Можно сказать, что эти два процесса стимулируют друг друга и имеют сходные нейробиохимические проявления. «Drive-reward paradox» (drive — движущая сила, мотивация) состоит в том, что активация одних и тех же DA-нейронов вызывает как подкрепление, так и мотивацию [27]. Так, получение пищи в качестве награды при оперантном обучении вызывает подъем уровня DA в NAc [28]. При ассоциативном обучении первое предъявление гранул сахарозы приводит к фазовому выбросу DA в NAc. По мере формирования условной реакции DA-выброс смещается во времени к предъявлению

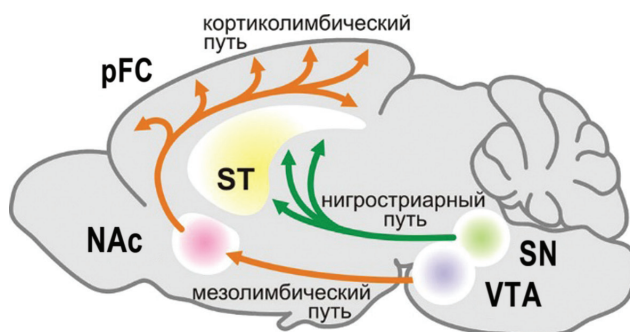


Рис. 1. Мезолимбическая система вознаграждения. DA-клетки VTA и SNc образуют единое поле и формируют частично перекрывающиеся проекции в другие области мозга. Нигростриарный путь соединяет SNc и стриатум и участвует в инициации двигательной активности. Клетки VTA проецируются преимущественно в NAc, а также лимбические структуры (обонятельный бугорок, миндалина и гиппокамп) и образуют мезолимбический путь. Мезокортиколимбический путь связывает VTA с pFC. Из-за значительного перекрытия проекций VTA эти два тракта часто объединяют в мезокортиколимбическую DA-систему, играющую ключевую роль в процессах мотивации и подкрепления. pFC — префронтальная кора, NAc — прилежащее ядро, ST — стриатум, SN — черная субстанция, VTA — вентральная область покрышки

условного стимула и больше не наблюдается при получении подкрепления [29, 30]. При повторных воздействиях условный стимул приобретает прогностическую значимость и становится пусковым мотивом поведения, направленного на поиск и получение этого или других стимулов, ассоциированных с наградой. В результате формируется замкнутый цикл, в котором DA вначале выступает как подкрепляющий фактор, затем как ассоциированный фактор и, наконец, как мотивационный фактор. Таким образом, активация DA-оси VTA – NAc служит, как минимум, маркером как процесса подкрепления, так и процесса мотивации [31–35]. Имеющиеся к настоящему времени данные указывают, что мезолимбическая система награды играет важную роль в механизмах действия грелина, связанных с пищевым поведением [4, 24, 25, 36].

Можно выделить три взаимосвязанные функции DA-нейронов, опосредующие центральные эффекты грелина: 1) DA-нейроны участвуют в механизмах пищевого подкрепления и формировании памяти о событиях, ассоциированных с получением награды в виде пищи; 2) активация DA-нейронов играет ключевую роль в мотивации поведения, связанного с потреблением вкусной пищи и других веществ, вызывающих привыкание; 3) в частности, у животных DA-нейроны отвечают за мотивационный компонент двигательной активности, направленной на поиск и получение пищи [22, 37].

Грелин как предиктор награды

Многочисленными исследованиями показано, что грелин не только стимулирует аппетит, но и повышает гедонические (связанные с удовольствием) аспекты питания [24, 38]. В первую очередь, это подтверждает феномен грелин-индуцированной гиперфагии (переедания) [4, 39–41]. Наряду с этим грелин смещает пищевое предпочтение в пользу сладких и жирных продуктов [42], даже если они не имеют энергетической ценности (например, раствор сахараина) [43]. По сути дела, речь идет об усилении мотивации к потреблению пищи в целом, и особенно продуктов, обладающих более высокой подкрепляющей силой. Более детально эффекты грелина на мотивационный и подкрепляющий компоненты пищевого поведения демонстрируют следующие данные.

Грелин повышает локомоторную активность и оперантное поведение мышей и крыс (количество нажатий на рычаг, время бега в колесе, количество заглядываний в освещенное отверстие и т. п.) по получении гранул сахарозы или другой предпочтительной пищи [44–48]. Так, введение грелина непосредственно в VTA сытым крысам [49], как и внутрижелудочковое (IVC — intraventricularly) или внутрибрюшинное (IP — intraperitoneally) введение, грелина натошак [48], повышало мотивацию к вознаграждению в тесте оперантного кондиционирования. В этих экспериментах животных обучали нажимать на один из рычагов для получения

гранул сахарозы. Крысы, которым вводили грелин, демонстрировали мотивированное поведение, усердно работая, чтобы получить сладкое лакомство. В большинстве случаев эти эффекты блокировались антагонистами GHSR1a.

У грызунов подкрепляющие свойства той или иной субстанции можно оценить с помощью условной реакции предпочтения места (conditioned place preference, CPP), в которой животные обучаются связывать опыт вознаграждения с конкретной средой (например, с одним из отсеков камеры). Грелин, действуя как предиктор награды, увеличивал время, проведенное в непредпочтительном (освещенном) отсеке (где вводили грелин) даже в отсутствие еды [50], а также повышал подкрепляющие свойства стандартного корма [51] и вкусной пищи [45]. В то же время деплеция Ghsl [45] или высококалорийная диета [51] предотвращали грелин-индуцированную выработку CPP; антагонист грелина блокировал выработку CPP, обусловленную вкусной пищей [52]; а высокие дозы грелина вызывали аверсивную реакцию избегания места [51].

Таким образом, экзогенный грелин не только стимулирует метаболический прием пищи, но и усиливает гедоническое поведение и гиперфагию, повышая мотивацию к пищевому подкреплению. Кроме того, модулируя систему вознаграждения, грелин повышает подкрепляющие свойства непищевых стимулов [53, 54], таких как социальные и сексуальные контакты [55–57], действие никотина [58], алкоголя [59] и психостимуляторов [58, 60–64]. Сходный эффект (ожидание награды) вызывает длительная депривация пищи, что проявляется в усилении реакции самостимуляции LH [65]; тогда как GHSR-KO (KO — knockout) крысы демонстрируют повышение порога и снижение частоты самостимуляции LH [66]. В целом, грелин проявляет все свойства субстратов вознаграждения по Piazza & Le Moal [67].

DA-ось VTA – NAc

Важную роль грелина в DA-механизмах подкрепления/мотивации подтверждают нейрохимические и электрофизиологические исследования. Методы микродиализа на вживленных канюлях и циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием на имплантированных электродах позволили четко установить, что грелин стимулирует фазовый выброс DA в NAc. Как IVC/intra-VTA введение грелина [68–71], так и IP-введение грелина [50, 72] повышало высвобождение DA в NAc у мышей и крыс. DA-выброс в NAc у мышей и крыс наблюдался при получении вкусной пищи [52] или секса [73]. Более того, грелин повышал возбуждение нейронов и выброс DA в NAc при предъявлении ассоциированных с получением пищи стимулов в условиях классического обусловливания [30, 74].

Нейроны NAc не имеют собственных GHSRs, а эффекты грелина и других стимулов опосредуют DA-нейроны

VTA [75], посылающие мощные проекции в NAc (рис. 2). Подавляющее большинство клеток NAc представлено интернейронами γ -аминомасляной кислоты (GABA — γ -aminobutyric acid) и проекционными GABA-нейронами (шипиковыми), которые экспрессируют AMPAR/NMDAR (рецептор AMPA — α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid / N-methyl-D-aspartate receptor — НМДА-рецептор глутамата) и D1/D2-рецепторы DA [76]. Рецепторы DA относятся к GPGR; при этом D1/5-R являются возбуждающими (ассоциируются с Gs/olf и активируют AC), а D2/3/4-R — тормозными (ассоциируются с Gi/o и ингибируют AC). D2-подобные рецепторы присутствуют также на пресинаптических окончаниях. Шипиковые нейроны подразделяют на экспрессирующие D1 и экспрессирующие D2-рецепторы DA. Эти рецепторы являются мишенью DA-нейронов VTA. DA-нейроны VTA стимулируют D1R-содержащие GABA-нейроны NAc и ингибируют D2R-содержащие нейроны [77].

D2R-содержащие GABA-нейроны NAc проецируются преимущественно в VP (ventral pallidum), а D1R-содержащие — в VTA, обеспечивая двусторонний обмен NAc с VTA. GABA-нейроны NAc, образующие проекции в VTA, подавляют активность локальных тормозных GABA-интернейронов, обеспечивая растормаживание DA-нейронов VTA, нацеленных на NAc [78]. В результате прямых и обратных связей формируется мощный усилительный каскад, повышающий DA-активность в системе VTA – NAc (рис. 2).

Предполагается, что DA-нейроны VTA являются сенсорами первого порядка, которые регулируют гедоническое поведение [23] в ответ на сигналы о стрессе, дефиците питательных веществ, вкусовых и подкрепляющих свойствах пищи или других субстанций, а также о желании или ожидании получить эти продукты. Целый ряд стимулов — ограничение пищи [79], получение пищи после периода депривации [80], социальные взаимодействия [81], этанол [54, 82], кокаин [83, 84] и другие наркотики [85] — повышают возбуждение DA-нейронов VTA. Сходный эффект оказывает грелин *in vivo*, стимулируя оборот DA, а также импульсную активность DA-нейронов и формирование синапсов в клетках VTA мозга крыс [86].

Прямое действие грелина на DA-нейроны VTA

Не исключено, что грелин может непосредственно регулировать активность DA-нейронов VTA. GHSRs обильно экспрессируются в VTA [10, 87], а исследования с двойной меткой показали, что 60 % DA-нейронов VTA мышей и крыс проявляют иммунореактивность (IR — immunoreactivity) к GHSR [86]. Активация этих рецепторов при введении грелина непосредственно в VTA вызывает гиперфагию у крыс [86], антагонист GHSR при введении в VTA снижал грелин-индуцированную гиперфагию, а Ghr (–/–) и GHSR-KO мыши отличались сниженной гиперфагией после режима с ограниченным питанием [86].

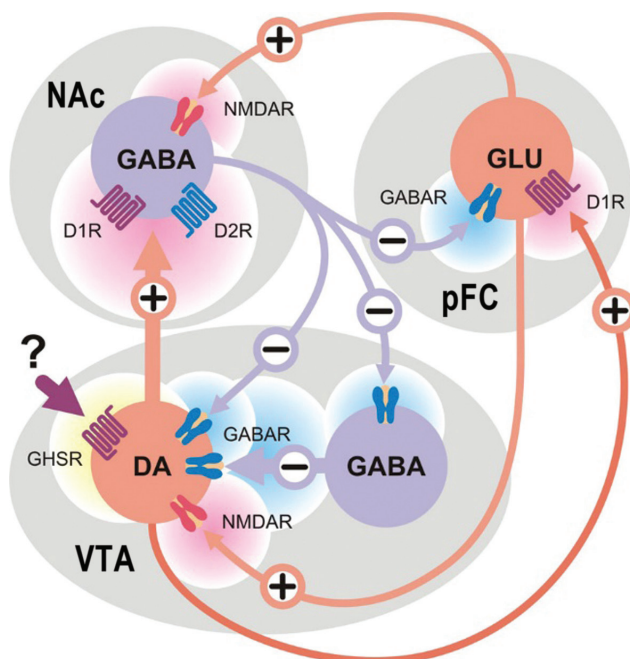


Рис. 2. DA-система VTA – NAc. Вознаграждение или ожидание награды стимулирует фазовую активность DA-нейронов VTA, приводящую к высвобождению DA в NAc. Мишенью DA в NAc служат D1/D2-рецепторы GABA-нейронов. Нейроны NAc передают сигнал в вышестоящие инстанции (pFC, гиппокамп, таламус), а также посылают моносинаптический и бинаптический фидбэки в VTA. Последний ингибирует локальные GABA-интернейроны, стимулируя тоническую активность DA-нейронов. pFC — префронтальная кора, NAc — прилежащее ядро, VTA — вентральная область покрышки, DA — дофамин, D1R/D2R — рецепторы DA, GABA — γ -аминомасляная кислота, GABAR — рецептор γ -аминомасляной кислоты, Glu — глутамат, NMDAR — НМДА-рецептор глутамата, GHSR — рецептор грелина

Кроме того, введение антагониста GHSR1a в VTA блокировало грелин-индуцированные эффекты — высвобождение DA в NAc и локомоторную активность [88], а также грелин-индуцированное оперантное поведение [49].

Однако вопрос о прямом действии грелина в VTA остается открытым. Несмотря на существование GHSR1a в VTA, к настоящему времени непонятно, как грелин поступает в эту область, поскольку VTA имеет более мощный гематоэнцефалический барьер, по сравнению с ARC. Наиболее вероятно, что действие грелина на DA-нейроны VTA опосредуют афферентные проекции из других областей мозга, несущие в VTA сигналы: (1) ацетилхолина, (2) орексина, (3) глутамата, (4) эндогенных опиоидов, и (5) эндоканнабиноидов (рис. 3). Фармакологический и мутационный анализ показывают, что выключение любого из этих входов критически сказывается на активности мезолимбической DA-системы VTA – NAc.

ACh-ось LDTg – VTA

Хотя ацетилхолиновые рецепторы (AChRs — acetylcholine receptors) и проекции ACh-нейронов обнаруживаются по всему мозгу, тела ACh-интернейронов и проекционных

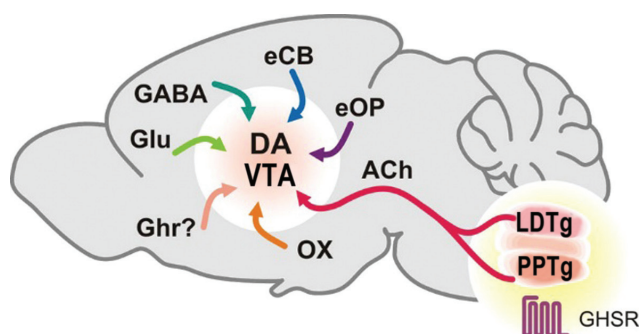


Рис. 3. Множественные пути, контролирующие активность DA-нейронов VTA. DA-нейроны собирают и интегрируют информацию, приходящую по множеству каналов (ACh, OX, Glu, GABA, каннабиноиды, опиоиды), включая грелин. Несмотря на экспрессию GHSR в VTA, предполагается, что грелин непосредственно не действует на уровне VTA. Еще один мощный путь иннервации VTA образуют ACh-нейроны LDTg, которые имеют GHSR, и могут служить проводником грелинового сигнала в VTA. VTA — центральная область покрышки, Chr — грелин, DA — дофамин, OX — орексин, Glu — глутамат, GABA — γ -аминомасляная кислота, eCB — эндогенные опиоиды, eOP — эндоканнабиноиды, ACh — ацетилхолин, LDTg — латеродорсальные ядра покрышки, PPTg — педункулопонтинные ядра покрышки

ACh-нейроны находятся в основном в двух областях ствола мозга. ACh-систему ствола мозга образуют педункулопонтинные ядра покрышки (PPTg — pedunculopontine tegmental nuclei) и латеродорсальные ядра покрышки (LDTg — laterodorsal tegmental nuclei), от которых разветвляются проекционные нейроны [89] (рис. 3).

ACh передает сигналы на два класса рецепторов, ионотропные nAChRs [90] и метаботропные mAChRs [91]. Мускариновые рецепторы относятся к GPCRs, которые связывают активность ACh с внутриклеточной сигнализацией. M1/3/5-R являются возбуждающими рецепторами (ассоциируются с Gq, активируют PLA2/C/D и повышают вход Ca^{2+}), а M2/4-R ассоциируются с Gi/o, ингибируют AC и снижают вход Ca^{2+} , то есть являются тормозными. M1/3/5-R располагаются преимущественно постсинаптически, а M2/4-R могут располагаться пресинаптически и снижать высвобождение нейротрансмиттера [92, 93].

Ионотропные nAChRs представляют собой лиганд-активируемые ионные каналы (проводящие возбуждающие токи) и встречаются в виде гомо/гетеро-комплексов, состоящих из α -субъединиц (2–7) и β -субъединиц (2–4). nAChRs не группируются на постсинаптических мембранах, прилегающих к участкам высвобождения ACh; а скорее рассредоточены по поверхности нейронов, включая пресинаптические терминалы, тела клеток и даже аксоны. Учитывая свойства AChR, действие ACh в головном мозге рассценивается как модулирующее. Регулируя возбудимость нейронов и синаптическую передачу, ACh координирует активность групп нейронов, изменяя их ответы на различного рода стимулы [91].

ACh-нейроны, берущие начало в LDTg, образуют один из мощных путей, иннервирующих VTA. Агонисты m/nAChR

стимулировали импульсную активность нейронов среднего мозга, включая SN (A9) и VTA (A10) [94]. GHSR1a богато представлен в LDTg [10, 87]. На то, что GHSR1a локализуется именно на ACh-нейронах LDTg, указывает коэкспрессия GHSR1a и холинацетилтрансферазы (маркера ACh-нейронов) [95]. IP-введение грелина вызывает высвобождение ACh в VTA и DA-выброс в NAc [69], а антагонист GHSR1a блокирует оба этих эффекта. Сходная картина наблюдается при введении грелина непосредственно в LDTg [96].

Важную роль nAChR в регуляции оси VTA — NAc подтверждают наблюдения, что центральные (но не периферические) блокаторы nAChR снижают потребление пищи натошак, а также эффекты грелина на пищевое поведение, локомоторную активность и DA-выброс в NAc у мышей и крыс [24, 48, 68, 71]. Так, мекамиламин подавлял гиперфагию, индуцированную введением грелина в VTA, и способность вкусной пищи вызывать CPP [95]. Кроме того, введение грелина в LDTg стимулировало процессы, происходящие в ответ на и/или в ожидании вознаграждения, а именно высвобождение DA в NAc, и локомоторную активность [69]. Наряду с мекамиламином эти эффекты ингибировал α -conotoxin MII. Это позволило предположить, что α -conotoxin MII-чувствительные подтипы ($\alpha 3\beta 2$, $\beta 3$, $\alpha 6$) nACh-рецепторов VTA (отвечающие также за подкрепляющие свойства алкоголя) вовлечены в гедонические аспекты действия грелина [70].

Роль mAChR менее изучена. mACh-рецепторы VTA опосредуют побудительные мотивационные эффекты награды, в том числе пищевой [33]. Мускарин вызывал деполяризацию нейронов VTA *in vitro* [97], ACh и агонисты m/nAChR стимулировали активность DA-нейронов *in vivo* [94] и высвобождение DA в префронтальной коре и NAc [98, 99]; тогда как блокада mAChR предотвращала эти эффекты, а также оперантное поведение крыс по получению пищевой награды [100].

Приведенные данные свидетельствуют, что ACh участвует в поведении, связанном с вознаграждением; концентрация ACh в VTA возрастает во время еды, питья и самостимуляции LH [101]. Агонисты AChR вызывают CPP и снижают порог реакции стимуляции LH, тогда как антагонисты AChR оказывают противоположное действие [102, 103]; блокируют реакцию самостимуляции и снижают потребление пищи [101, 104]. При этом IP/IVC-введение грелина, наряду с эффектами в NAc и VTA, сопровождается высвобождением ACh в VTA [24, 68, 96]. Таким образом, ACh-нейроны LDTg соединяют циркулирующий грелин и DA-нейроны VTA, а ACh/DA-система вознаграждения рассматривается как важное звено в действии грелина на пищевое поведение [24, 54] (рис. 3).

ОХ-ось LH — VTA

Ключевую роль в регуляции процесса насыщения выполняют LH и прилежащие структуры мозга [105–108]. «Центр голода» LH содержит ряд популяций нейронов, некоторые из которых работают антагонистически.

Важнейшими нейронами LH являются орексин-продуцирующие нейроны (OX-нейроны) и нейроны, вырабатывающие MCH (melanin-concentrating hormone — меланин-концентрирующий гормон) — MCH-нейроны. Оба типа нейронов тесно контактируют и взаиморегулируют друг друга [109].

OX-нейроны локализируются в узкой популяции клеток LH, тогда как их аксоны образуют широкую проекционную сеть, охватывающую различные структуры мозга, включая VTA и rFC [105, 110]. Пептидные гормоны орексина А и В образуются в результате протеолитического процессинга белка-предшественника. Рецепторы орексина (OX1R и OX2R) относятся к классу GPCRs. OX1R связан с Gq-субъединицей (активирующей PLC), а OX2R — с Gq или Gi/Go (ингибирующей AC) [111, 108]. В большинстве случаев активация OX1/2R приводит к входу Ca^{2+} и возбуждению нейрона. OX1R и OX2R экспрессируются во всех отделах мозга [112–114].

OX-нейроны коэкспрессируют еще один возбуждающий медиатор — Glu (глутамат — glutamate) и активно эксплуатируют его для повышения нейротрансмиссии в нейронах-мишенях. Кроме того, 94 % OX-нейронов вырабатывают опиоидный нейропептид динорфин [115, 116]. OX1R также образует гетерокомплексы с KOR и CB1R (каннабиодный рецептор 1 — cannabinoid receptor 1) [117, 118], что допускает перекрестные взаимодействия OX с эндогенными опиоидами и эндогенными каннабиоидами.

OX-нейроны реагируют на широкий спектр нейротрансмиттеров и гормонов, включая NE, 5HT (5-hydroxytryptamine/serotonin), NPY, CCK (cholecystokinin — холецистокинин), ACh, Glu/GABBA [119] и CRH (corticotropin-releasing hormone — кортикотропин-рилизинг гормон) [120]. Наряду с прочими стимуляторами активацию OX-нейронов осуществляет грелин, поступающий в LH через фенестрированные капилляры, или аксональные терминалы нейронов, накапливающие или секретирующие грелин. Некоторые исследования демонстрируют присутствие грелин-IR-гранул в непосредственном окружении OX-нейронов [121]. Клетки LH обильно экспрессируют GHSR1a [105], а OX-нейроны проявляют спайковую активность и экспрессию FOS (ядерный проонкоген) при экспозиции с грелином [122, 123]. Таким образом, OX-нейроны LH экспрессируют GHSR, активируются грелином и опосредуют, по крайней мере, некоторую часть орексигенных эффектов периферического грелина.

Другую группу нейронов LH составляют MCH-нейроны, продуцирующие ингибиторный пептид MCH и тормозной медиатор GABA. Мишенью MCH служат MCH-рецепторы 1/2, относящиеся к GPCRs. MCHR1 ассоциируется с различными G-белками (Gi/o, Gq/11) и его активация обычно приводит к снижению уровня cAMP и входящих Ca-токов. MCH является сильнодействующим орексигеном. При однократном введении MCH повышает потребление пищи, а при хроническом — стимулирует рост жировой ткани. Животные MCH-KO/MCHR-KO или с абляцией

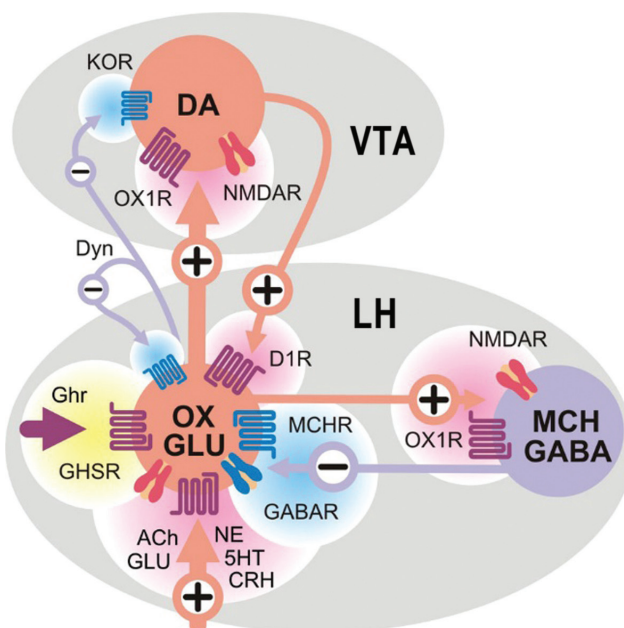


Рис. 4. OX-ось LH – VTA. OX-нейроны — это возбуждающие нейроны, имеющие GHSR. Внутри LH взаимодействие OX-нейронов с MCH-нейронами включает активацию MCH-нейронов (через OX1R и NMDAR) и тоническое ингибирование OX-нейронов (через MCHR и GABAR) в отсутствие грелинового сигнала. Грелин и возбуждающие афференты растормаживают OX-нейроны. Активированные OX-нейроны стимулируют DA-нейроны VTA через OX1R и посредством секреции GLU. В свою очередь, DA-нейроны посылают позитивный фидбэк в отношении OX-нейронов. OX-нейроны продуцируют также тормозной опиоид — динорфин, имеющий рецепторы на DA-нейронах VTA и ауторецепторы на OX-нейронах LH. VTA — вентральная область покрышки, LH — латеральный гипоталамус, OX — орексин, OX1R — рецептор OX, DA — дофамин, Dyn — динорфин, MCH — меланин концентрирующий гормон, MCHR — рецептор MCH, KOR — каппа-опиоидный рецептор, NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата, D1R — D1-рецептор дофамина, Ghr — грелин, GHSR — рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, GLU — глутамат, ACh — ацетилхолин, GABAR — рецепторы ГАМК, MCHR — рецептор меланокит-концентрирующего гормона, NE — норадреналин, 5HT — 5-hydroxytryptamine/serotonin, CRH — кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин)

MCH-синтезирующих нейронов отличаются устойчивостью к ожирению, вызванному диетой [124].

Реципрокное взаимодействие между OX-нейронами и MCH-нейронами LH [125] включает возбуждение MCH-нейронов в результате действия OX или Glu, секретируемых OX-нейронами [126] (рис. 4). В свою очередь, MCH и GABA, продуцируемые MCH-нейронами, снижают активность OX-нейронов у животных дикого типа и не влияют на активность OX-нейронов у мышей MCHR1-KO [127]. Грелин, действуя через GHSR1a OX-нейронов, смещает баланс в системе OX – MCH. Это приводит к повышению активности OX-нейронов. Кроме того, система OX – MCH реагирует на сигналы со стороны NPY-нейронов ARC, которые образуют проекции в LH.

Однако наиболее важные последствия активации OX-нейронов заключаются в стимуляции DA-нейронов

VTA (рис. 3), обильно экспрессирующих OX1R [128]. Введение OXA в VTA увеличивает уровни внеклеточного DA в областях мозга (pFC, NAc), получающих DA-проекции из VTA [129]. Наряду с OX, важную роль в активации DA-нейронов VTA при действии пищевых стимулов играет Glu-трансмиссия, опосредованная OX-нейронами LH, нарушение которой критически сказывается на спайковой активности нейронов VTA и уровне DA в NAc [86, 88, 130, 131].

Роль OX-нейронов в механизмах пищевого подкрепления

Пищевое поведение является типичным примером мотивированного поведения, которое вызывается стимулами, предсказывающими близость получения пищи, а также гуморальными сигналами о низком энергетическом балансе. Первоначально OX был отнесен к факторам, регулирующим пищевое поведение, поскольку OX-нейроны локализованы в области LH, известной как «центр голода». У крыс поражения в этой области вызывают анорексию, а электро-стимуляция приводит к перееданию и ожирению [132]. Орексирующий эффект ICV-введения OXA и OXB у крыс был впервые описан в 1998 г. Тогда же было установлено, что синтез мРНК про-OX повышается у голодных животных [133]. Последующие исследования показали, что OXA стимулирует потребление пищи при локальном введении в PVN, DMH (dorsomedial hypothalamus — дорсомедиальный гипоталамус), LH или NAc [134–136] дозозависимым образом [137]. Кроме того, экспрессия гена про-OX повышается при инсулиновой гипогликемии [138]. Важно отметить, что OXA/B увеличивают не только потребление пищи, но и расход энергии; усиление OX-сигналинга обычно приводит к повышению локомоции и снижению массы тела [139]. Фармакологический анализ позволяет предположить, что OX2R играет важную роль в регуляции сна — бодрствования, тогда как функции OX1R преимущественно связаны с пищевым поведением [140].

Гиперфагический эффект OXA/B блокируется при нарушении OX-сигналинга. IVC-введение антисыворотки к OX или антагониста OX1R снижает потребление пищи [141, 142], а абляция OX-нейронов и деpleция гена *Ox* вызывают гипофагию у мышей [138, 143]. Фармакологическая блокада OX1R подавляет переедание у сытых крыс [144], а антагонист OX1R при IP-введении дозозависимо повышает наступление сытости (переход от кормления к отдыху) у крыс, получавших OXA IVC [145].

Как известно, грелин повышает привлекательность вкусной пищи, стимулируя активность DA-нейронов VTA [86]. Сходный эффект на DA-нейроны VTA оказывают OXA и OXB [128]. Для эффективного действия грелина на систему подкрепления требуются интактные OX-нейроны, поскольку фармакологическая блокада OX1R или дефицит OX предотвращают грелин-индуцированное повышение подкрепляющих свойств богатой жирами пищи в тестах CPP и оперантного обучения у мышей [146].

Кроме того, грелин-индуцированную гиперфагию можно ослабить с помощью анти-OXA/B IgG [121].

Система OX играет важную роль в гедонистических аспектах питания и механизмах вознаграждения [107, 119, 140]. Центральное введение OXA повышает мотивацию к получению сладостей или шоколада у крыс и мышей [147, 148]. Количество FOS-позитивных OX-нейронов в LH увеличивается при голодании [149] или введении грелина [150], при опиоидной гиперфагии [151], в ответ на сигнал, ассоциированный с вкусной пищей [152], сексом [153]; а также при формировании CPP, обусловленной получением пастилы, кокаина или морфина [154]. Эти эффекты блокировались антагонистом OX1R [148, 151, 154]. Антагонист OX1R также нарушал оперантное поведение с пищевым подкреплением, но не влиял на воспроизведение этой реакции при повторном предъявлении пищевых гранул или IVC-введении OXA [155]. Действительно, IVC/intra-VTA-введение OXA восстанавливало угашенное поведение (CPP) по поиску пищи и психостимуляторов у грызунов [154]. OXA при ICV-введении стимулировал (а антагонист OX1R блокировал) оперантное поведение по получению вкусной пищи или кокаина [131]. Мыши, IP получавшие антагонист OX1R, и в меньшей степени OX-KO-мыши демонстрировали сниженное оперантное поведение по получению пищи [156]. Приведенные данные позволяют предполагать, что OX-нейроны служат проводниками грелинового сигнала в VTA как при метаболическом, так и при гедоническом питании.

Нейроны NPY

Если OX-нейроны LH образуют «центр голода», то ключевую роль в регуляции энергетического баланса и потреблении пищи играют нейроны ARC, образующие «центр регуляции аппетита». Грелин контролирует метаболическое и гедоническое питание путем активации нейронов ARC, вырабатывающих NPY и AgRP (Agouti-related protein — белок, родственник агутти). Так, NPY стимулирует формирование CPP при введении в NAc [157], а инфузия антагониста Y1R (рецептора NPY) в VTA подавляет грелин-индуцированное потребление пищи и подкрепляющие свойства сахарозы [158].

Фармакологическими и генетическими исследованиями показано, что важными эффекторами грелина в мозге являются NPY/AgRP-нейроны ARC. 94 % NPY/AgRP-нейронов экспрессируют GHSR1a [159], а благодаря непосредственной близости к циркумвентрикулярной области *eminetia mediana* (со слабым или модифицированным гемато-энцефалическим барьером), эти нейроны воспринимают сигнал периферического грелина и проецируют его в другие отделы мозга.

Грелин и агонисты GHSR1a стимулируют экспрессию FOS и импульсную активность NPY-нейронов на срезах мозга [14, 160, 161]. При этом 90 % FOS-позитивных нейронов экспрессируют NPY в ответ на действие грелина [162]. Фармакологическая блокада или деpleция *Ghsr*

предотвращают грелин-индуцированную экспрессию NPY в нейронах гипоталамуса [163], а орексигенное действие грелина блокирует Ig против NPY, а также антагонисты Y1R [164].

Система NPY – OX

В ответ на действие грелина NPY-нейроны продуцируют NPY и GABA, которые тонически ингибируют нейроны-мишени — MCH-нейроны и OX-нейроны LH (рис. 5). Так, запись patch-clamp на срезах гипоталамуса мыши показала, что NPY вызывает деполяризацию и снижает частоту спайков OX-нейронов [165]. Однако в большинстве моделей действие NPY связывают с возбуждением OX-нейронов LH [166–168], тем более что при центральном введении как NPY, так и OX повышают потребление пищи [133].

В соответствии с этим рассматриваются альтернативные пути активирующего действия NPY на OX-нейроны. В частности, предполагается, что NPY-нейроны могут иметь дополнительные мишени в виде GABA-нейронов, за пределами LH, возможно в области PVN [169], блокада которых способствует растормаживанию OX-нейронов (рис. 4). Так, NPY снижает высвобождение GABA на OX-клетки, вероятно, за счет воздействия на обширное соматодендритное поле GABA-нейронов [165]. Кроме того, клетки LH экспрессируют GHSR1a, и OX-нейроны имеют собственный вход для грелинового сигнала [105, 122, 123]. В целом, действие грелина в ARC и LH приводит к возбуждению OX-нейронов и стимуляции DA-оси VTA – NAc.

VMH как центр насыщения

Исследователи пищевого поведения определяют VMH как «центр насыщения», основываясь прежде всего на том, что разрушение VMH вызывает гиперфагию, ожирение и гипергликемию [170, 171]. Уже само определение «центр насыщения» предполагает, что VMH получает сигналы голода и сигналы сытости, и интерпретирует их в соответствующие паттерны нейрональной активности. VMH в полной мере соответствует этим критериям. Действительно, нейроны VMH экспрессируют рецепторы MC3/4R, GABAR, D1/2R, H1R, CB1R, OX1/2R, Y1/5R, CRH2R, IR, LepR, GHSR1 [172] и получают сигналы от периферических гормонов, а также сигналы нейропептидов и нейротрансмиттеров посредством межнейрональных взаимодействий.

VMH непосредственно воспринимает сигналы периферических гормонов (лептин, инсулин, грелин) через систему желудочков мозга. Молекулы спинномозговой жидкости могут проникать в VMH через стенку третьего желудочка, с которым VMH образует непосредственный контакт. Например, IR-грелин в больших количествах обнаруживался в VMH после IVC-инъекции [173]. Кроме того, проводниками сигналов циркулирующих гормонов в VMH могут служить NPY/POMC-нейроны ARC.

VMH — место входа терминалей из ARC и из других областей мозга. Получая и посылая множественные проекции, VMH имеет разветвленную цитоархитектуру.

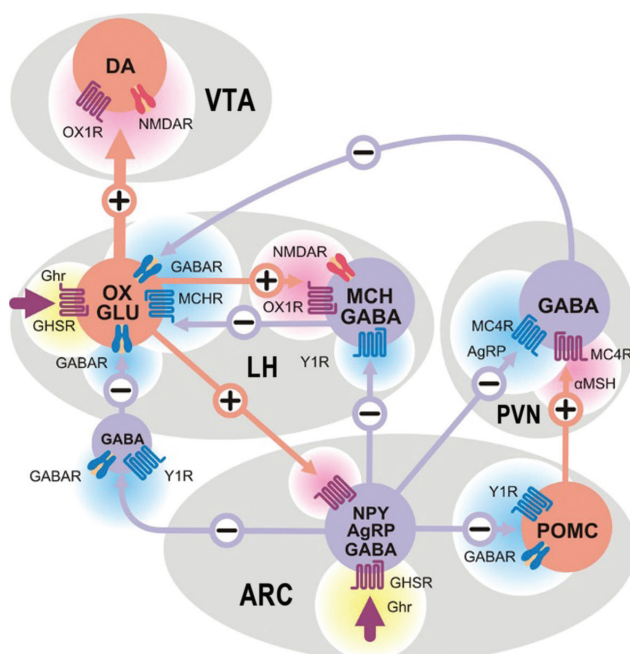


Рис. 5. AgRP подавляет анорексигенные MC3/4-рецепторы нейронов PVN, а NPY-нейроны ARC растормаживают OX-«нейроны аппетита» LH. В ответ на действие грелина NPY-нейроны посылают ингибирующие сигналы в LH, способствующие активации OX-нейронов. NPY инактивирует тормозные MCH/GABA-нейроны LH и вставочные GABA-нейроны за пределами LH, тонически ингибирующие OX-нейроны. Система NPY – OX усиливается в результате позитивного фидбэка со стороны OX-нейронов. Кроме того, грелин непосредственно стимулирует OX-нейроны LH, экспрессирующие GHSR. В свою очередь, OX-«нейроны аппетита» образуют проекции в VTA и проводят грелиновый сигнал к DA-нейронам мезолимбической системы, отвечающим за контроль эмоций и вознаграждение. ARC — дугообразное ядро, PVN — паравентрикулярное ядро, LH — латеральный гипоталамус, VTA — вентральная область покрышки, NPY — нейропептид Y, Y1R — рецептор нейропептида Y, AgRP — пептид семейства агути, Glu — глутамат, GABA — ГАМК, OX — орексин, DA — дофамин, αMSH — α-меланоцит-стимулирующий гормон/меланокортин, MC4R — рецептор меланокортина, MCH — меланин концентрирующий гормон, MCHR — рецепторы MCH, GHSR — рецептор грелина, AgRP — аргирофильный рецепторный протеин

Нейроны VMH образуют пять основных путей (дорсальный, ростральный, латеральный, вентрокаудальный и дорсокаудальный), иннервирующих различные гипоталамические и экстрагипоталамические ядра [174]. Например, нейроны VMH проецируются в ядро ложа терминальной полоски (BNST — bed nucleus of the stria terminalis), область, участвующую в вегетативном контроле гомеостатических функций и интеграции стрессоров [175]. Картирование нейронов VMH показало высокий уровень разветвления как входящих, так и исходящих проекций, охватывающих до 30 различных областей мозга с высокой степенью двусторонней направленности, включающей как прямую, так и непрямую обратные связи [176]. Нанесение инсулина, PACAP, CRH и OX на срезы VMH повышало осцилляцию нейронов, а экспозиция с NPY, CCK, CART, лептином, галанином и грелином — снижала [177].

Кроме того, клетки VMH содержат автономную грелин-зависимую сенсорную систему, контролирующую уровень АТФ при голодании и дефиците энергии [178]. Повышение расхода АТФ стимулирует накопление АМР, который служит аллостерическим активатором АМРК (АМР — activated protein kinase). В свою очередь, АМРК через свои белки-эффекторы повышает окисление жирных кислот — резервных источников АТФ. Фармакологическая стимуляция АМРК повышает потребление пищи [179, 180], а блокада — снижает [181]. Предполагается, что система GHSR — АМРК стимулирует сигнальные пути CPT1 (carnitine palmitoyltransferase I), регулирующие продукцию GABA на метаболическом уровне [182].

В целом, VMH выступает как «узел связи», интегрирующий входящие сигналы и передающий их далее [172]. Однако пока непонятно содержание выходной информации, посредством которой VMH координирует работу других областей мозга, связанных с пищевым поведением.

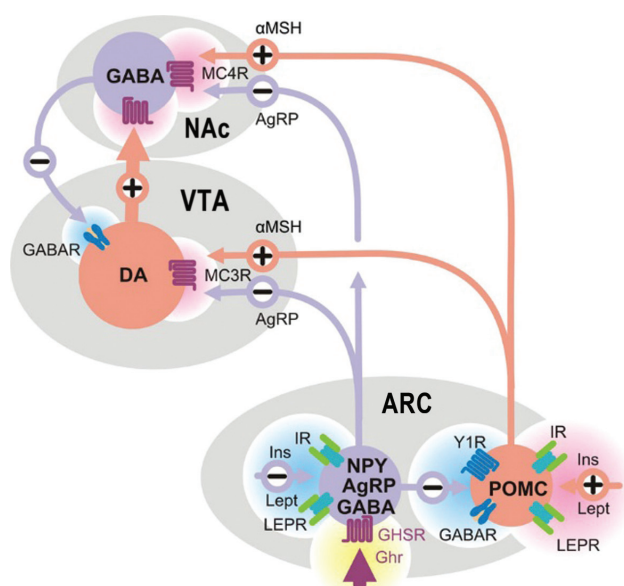


Рис. 6. Меланокортины регулируют активность DA-нейронов. Гормон голода грелин стимулирует NPY/AgRP-нейроны ARC и подавляет активность POMC-нейронов. В ответ на получение пищи гормоны сытости (лептин и инсулин) выключают орексигенные NPY/AgRP-нейроны и включают анорексигенные POMC-нейроны ARC. В тканях-мишенях продукты POMC-нейронов превращаются в АСТН, опиоидные пептиды и меланокортины (α , β и γ). Медиатор насыщения α -меланокортин/ α MSH взаимодействует с двумя типами рецепторов MC3R и MC4R, локализованными преимущественно в VTA и NAc. MC3/4R обладают конституционной активностью, которую при дефиците пищи ингибирует AgRP. Стимуляция MC3R-VTA приводит к возбуждению DA-нейронов VTA, а стимуляция MC4R-NAc — к подавлению активности DA-нейронов VTA в результате возбуждения нисходящих GABA-нейронов NAc. ARC — дугообразное ядро, VTA — вентральная область покрышки, NAc — прилежащее ядро, NPY — нейропептид Y, AgRP — агути-пептид, POMC — проопиомеланокортин, α MSH — α -меланоцитстимулирующий гормон, MC3/4R — рецепторы меланокортинов, IR — инсулиновый рецептор, LEPR — лептиновый рецептор, GHSR — грелиновый рецептор, Ghr — грелин, Ins — инсулин, Lept — лептин, GABA — ГАМК, DA — дофамин, Y1R — рецептор к нейропептиду Y

На роль универсального связующего звена могут претендовать GABA и Glu. Так, POMC-нейроны (pro-opiomelanocortin) ARC получают возбуждающие входы со стороны Glu-нейронов PVN [183].

ARC — «центр регуляции аппетита»

«Центр регуляции аппетита» ARC содержит две популяции нейронов: (1) «нейроны голода», продуцирующие NPY и AgRP и (2) «нейроны сытости», продуцирующие POMC и CART (cocaine and amphetamine regulated transcript — транскрипция, регулируемая кокаином и амфетамином). POMC-нейроны обладают анорексигенными свойствами, поскольку POMC-KO приводит к гиперфагии и ожирению у мышей [184], а активация POMC-нейронов подавляет потребление пищи и стимулирует расход энергии [185, 186].

Центральная система меланокортина

Попадая в ткани-мишени, проопиомеланокортины подвергаются процессингу, превращаясь в опиоидные пептиды, меланокортины, аденокортикотропные гормоны (ACTH — adrenocorticotrophic hormone) или липотропные гормоны [187]. Из трех меланокортинов (α , β и γ) наиболее выраженное анорексигенное действие проявляет «медиатор насыщения» α MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) [188]. Рецепторы меланокортинов MCRs (1–5) относятся к GPCRs, активирующим AC/PLC. MC2R является рецептором ACTH в коре надпочечников, а MC3/4Rs экспрессируются в мозге и связывают α MSH [189]. MC3/4R проявляют конституционную активность, более выраженную у MC4R [190]. Обратным агонистом MC3/4R служит AgRP, продуцируемый в ответ на действие грелина [191]. Фармакологическая блокада MC3/4R или дефицит MC4R приводит к гиперфагии и ожирению у мышей и крыс [192–195]. POMC-нейроны, их продукты ($\alpha/\beta/\gamma$ -MSH), вместе с MC3/4R и их функциональным антагонистом AgRP, образуют центральную систему меланокортина [189, 196] (рис. 6).

Наиболее важными мишенями α MSH являются: MC3/4R-Glu-нейроны PVH, POMC-нейроны ARC (где MC3R выполняет функции ингибирующего ауторецептора), а также MC4R-DA-нейроны VTA и MC3R-Glu-нейроны NAc.

Меланокортины стимулируют DA-нейроны VTA в ответ на получение пищи

Мы начали обзор с DA-нейронов мезолимбической системы, играющих ключевую роль в процессах мотивации и подкрепления. Затем мы рассмотрели грелин-зависимые пути активации DA-системы VTA — NAc, включающие: прямое действие грелина на DA-нейроны VTA и действие через ACh-нейроны LDTg. Еще один путь образует система NPY-нейроны ARC — OX-нейроны LH, в которой грелин может стимулировать оба ее компонента. Вовлечение этих путей при повышении уровня грелина (в ответ на дефицит питательных веществ или стресс) стимулирует мотивацию к потреблению пищи или получению непищевой награды.

Как уже упоминалось, процессы мотивации и подкрепления неразрывно связаны. Для формирования мотивации необходим хотя бы один первичный подкрепляющий эффект. В случае пищевого поведения подкрепляющим стимулом служит получение пищи, а его нейрхимическим коррелятом — активация DA-нейронов мезолимбической системы. Однако при получении пищи активация DA-нейронов осуществляется по грелин-независимому механизму; грелиновый сигнал голода перестает действовать, и на его смену приходят сигналы насыщения (лептин, инсулин), действие которых опосредует система меланокортинов.

Ключевую роль в стимуляции DA-нейронов при получении пищевой награды играют проекции POMC-нейронов ARC в эмоциогенные структуры мозга — VTA и NAc [197, 198]. Эти проекции заканчиваются на MC3/4Rs [199, 200], эндогенными агонистами которых служат α -, β - и (1–3) γ MSH, а эндогенным антагонистом — AgRP (рис. 6). AgRP-нейроны и POMC-нейроны иннервируют одни и те же области мозга; IR-AgRP/POMC и экспрессия MC3R демонстрируют сходные картины распространения [201].

Проекции нейронов POMC в VTA определяются у мышей, экспрессирующих флуоресцентный белок DsRed под контролем промотора Pomc [202], а иммуногистохимические исследования подтвердили наличие волокон POMC, расположенных между DA-нейронами внутри VTA [203]. Большинство D2R-позитивных клеток VTA экспрессируют MC3R и в меньшей степени MC4R [204], тогда как D1/2R-позитивные нейроны NAc экспрессируют преимущественно MC4R [205]. Локализация MC3/4R и AgRP/POMC-продуцирующих терминалей в окружении DA-нейронов создает условия для меланокортин-зависимой регуляции оборота DA в клетках VTA и NAc.

На срезах мозга α MSH стимулировал деполяризацию и повышал частоту спонтанных спайков DA-нейронов VTA [203]. Сходным образом γ MSH увеличивал скорость возбуждения MC3R-экспрессирующих нейронов VTA [204]. Введение α MSH или γ MSH внутрь VTA увеличивало оборот DA в NAc [206–209], эффект α MSH критически зависел от MC4R [208], а продолжительное (14 дней) IVC-введение синтетического аналога α MSH (melanotan II) стимулировало экспрессию D1R в NAc, D2R в VTA и SN [210]. Таким образом, «гормоны насыщения» меланокортины могут регулировать активность DA-нейронов и высвобождение DA в NAc путем активации MC3/4-рецепторов VTA [197].

Фармакологический анализ свидетельствует, что ключевую роль в стимуляции мотивационного поведения играет MC3R, а не MC4R. Так, IVC-введение α MSH (агониста MC3/4R) уменьшало количество нажатий на рычаг для получения гранул сахарозы при оперантном кондиционировании [205]. Однако когда MC4R блокировали предварительным введением избирательного антагониста MC4R (HS014), то мотивация к сахарозе в ответ на IVC-введение α MSH повышалась. Это позволило допустить противоположные роли MC3R-VTA и MC4R-NAc в регуляции мотивации к сладкому. Действительно, если

вводить α MSH непосредственно в VTA (где экспрессируется преимущественно MC3R), то мотивация к сахарозе (но не потребление стандартного корма или сахарозы при свободном доступе) повышается; тогда как введение α MSH в NAc (где экспрессируется преимущественно MC4R) приводит к снижению мотивационного поведения [204]. Сходная картина наблюдалась при действии эндогенного антагониста MC3/4R — AgRP. При IVC-введении AgRP значительно увеличивал количество активных нажатий на рычаг [205], тогда как при intra-VTA-введении AgRP снижал мотивацию к сахарозе [190]. В отличие от α MSH и AgRP (эффекты которых зависят от места введения) селективный агонист MC3R (γ MSH) дозозависимо стимулировал оперантное поведение по получению гранул сахарозы как при IVC-введении, так и при введении в VTA [204].

Генетические исследования подтверждают критическую роль MC3R в регуляции DA-нейронов и мотивации к гедоническому питанию. Самки MC3R-KO-мышей отличались низким уровнем DA в VTA и слабо потребляли раствор сахарозы, по сравнению с диким типом [211], а MC3R-дефицитные мыши демонстрировали сниженное влечение к шоколаду [212].

Таким образом: (1) активация MC3R-VTA стимулирует мотивацию к вкусной пище, тогда как (2) активация MC4R-NAc снижает мотивацию. (3) Активация MC3R избирательно повышает мотивацию к сладкому (а не стимулирует гиперфагию), поскольку оба меланокортина (α - и γ MSH) не влияли на потребление сахарозы или лабораторного корма в условиях свободного доступа [204, 205]. (4) MC3-рецепторы VTA усиливают подкрепляющие свойства сахарозы DA-зависимым образом, поскольку предварительное введение антагониста D1/2R (α -flupenthixol) предотвращало эффекты α - и γ MSH [191, 190].

Интересно, что даже при установлении положительного энергетического баланса (выключении NPY и OX-нейронов и прекращению метаболического питания) мотивация к сладкому не прекращается за счет меланокортин-зависимой активации MC3R-VTA. Это может служить дополнительным механизмом, поддерживающим гедонический тип потребления пищи.

Приведенные данные свидетельствуют, что меланокортины, продуцируемые POMC-нейронами, стимулируют мотивацию к потреблению сладкой пищи путем воздействия на MC3-рецептор DA-нейронов VTA [198]. При этом меланокортины способны к тонкой регуляции пищевого поведения в зависимости от места действия; стимуляция MC3-рецептора VTA способствует усилению мотивации к пищевому вознаграждению, а стимуляция MC4-рецептора NAc оказывает противоположный эффект [205]. Можно предположить, что последовательная активация MC3R-VTA и MC4R-NAc ограничивает во времени фазовую активность DA-нейронов. Если MC3R-VTA стимулирует DA-нейроны, то MC4R-NAc может их инактивировать посредством нисходящих моносинаптических GABA-нейронов NAc (рис. 6).

Гомеостатическое и гедонистическое питание

В головном мозге функционируют несколько путей, контролирующих потребление пищи, один из которых гомеостатический, а другой — гедонистический [188, 213]. У животных гомеостатическое питание направлено на поддержание энергетического баланса при потреблении стандартного лабораторного корма; тогда как при гедонистическом питании основную роль начинает играть система вознаграждения, и на первый план выходят вкусовые качества пищи. Предполагается, что такое пищевое поведение активирует мезолимбическую систему мозга и снижает активность НРА-оси, ослабляя стрессовую реакцию, о чем свидетельствует снижение уровня кортикостерона [214].

Вовлечение механизмов вознаграждения при потреблении пищи в первую очередь ассоциируется с работой ОХ-нейронов, образующих обширные проекции к DA-нейронам VTA [4, 128, 215, 216]. В этом плане ОХ-нейроны формируют связь между гомеостатическим и гедоническим типами питания, оба из которых сопровождаются выработкой DA в НАс. Однако потребление вкусной еды значительно сильнее стимулирует накопление DA в НАс, чем обычный лабораторный корм [217]. При этом гедонистическое питание способствует формированию павловского условного рефлекса (секреция DA в ожидании приема вкусной пищи), а также оперантных форм поведения, направленных на поиск и получение гедонистических стимулов. Более того, переизбыток в течение длительного времени вызывает те же мозговые эффекты, что и наркотики [218].

Таким образом, при гедонистическом питании формируется положительная обратная связь, которая усиливается при каждом приеме вкусной пищи. Еще более выраженное привыкание формируется при употреблении аддитивных субстанций, таких как никотин, алкоголь и психостимуляторы [107]. В противоположность этому, при гомеостатическом питании отрицательную обратную связь осуществляют периферические гормоны лептин и инсулин, снижающие активность орексигенных NPY/AgRP-нейронов при достижении положительного энергетического баланса.

Грелин контролирует оба типа питания. При гомеостатическом потреблении пищи грелин выступает как медиатор дефицита энергии, управляя гипоталамическими системами ARC – VMH и ARC – PVN. При гедонистическом питании на первый план выступают функции грелина, связанные с регуляцией ОХ-нейронов LH и активацией DA-оси VTA – НАс.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Грелин вырабатывается в ответ на дефицит питательных веществ, и выступает как предиктор пищевой или иной награды.
- Грелин обладает свойствами «субстратов вознаграждения»: секреция грелина увеличивается при ожидании пищевой награды; увеличение или снижение секреции гре-

лина стимулирует или ингибирует оперантное поведение, связанное с вознаграждением; подъем уровня грелина усиливает эффекты других подкрепляющих субстанций.

- Ключевую роль в механизмах мотивации/подкрепления играют DA-нейроны VTA, посылающие проекции в НАс. В ответ на или в ожидании получения пищи происходит фазовый выброс DA в НАс.
- Грелин регулирует DA-систему вознаграждения на нескольких уровнях, воздействуя на афферентные пути, иннервирующие DA-нейроны VTA.
- Некоторые данные указывают, что грелин может непосредственно активировать DA-нейроны VTA, экспрессирующие рецепторы грелина.
- Грелин непосредственно стимулирует ACh-нейроны LDTg, образующие возбуждающие проекции в VTA. ACh/DA-система вознаграждения рассматривается как важное звено в действии грелина на пищевое поведение.
- Грелин непосредственно стимулирует ОХ-нейроны LH.
- Грелин непосредственно стимулирует NPY-нейроны ARC. В свою очередь, NPY-нейроны снижают тоническое ингибирование ОХ-нейронов MCH/GABA-нейронами LH и GABA-интернейронами, находящимися за пределами LH.
- DA-опосредованная мотивация к потреблению пищи стимулирует как метаболическое, так и гедонистическое питание.
- При метаболическом питании достижение положительного энергетического баланса сопровождается угасанием грелинового сигнала. Одновременно ОХ-нейроны (и поддерживающие их NPY-нейроны) получают стоп-сигнал со стороны периферических гормонов, лептина и инсулина. В результате продукция орексигенных гормонов NPY и ОХ останавливается, и прекращается грелин-зависимая стимуляция DA-нейронов VTA.
- Гормоны насыщения (лептин, инсулин) стимулируют продукцию производных POMC — меланокортинов ($\alpha/\beta/\gamma$ -MSH), обладающих анорексигенным действием в отношении стандартного лабораторного корма.
- На фоне меланокортинов некоторое время сохраняется мотивация к потреблению вкусной пищи (гранул сахара у крыс). Это происходит за счет стимуляции DA-нейронов через MC3R-VTA. Дальнейшее распространение меланокортинового сигнала приводит к активации MC4R-НАс и подавлению активности DA-нейронов VTA посредством нисходящих моносинаптических GABA-нейронов НАс.
- В отличие от метаболического, гедонистическое питание способствует формированию павловского условного рефлекса (секреция DA в ожидании приема лакомств). В результате формируется положительная обратная связь, которая усиливается при каждом приеме вкусной пищи.
- Понимание грелиновых механизмов подкрепления может дать ключ к комплексному решению проблем ожирения, диабета, депрессии, патологического переизбытка и злоупотребления аддитивными субстанциями

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kojima M., Kangawa K. Structure and function of ghrelin // *Results Probl Cell Differ.* 2008. Vol. 46 P. 89–115. DOI: 10.1007/400_2007_049
2. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin // *Sci-entifica (Cairo).* 2013. Vol. 2013. P. 518909. DOI: 10.1155/2013/518909
3. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., et al. Ghrelin // *Mol Metab.* 2015. Vol. 4, No. 6. P. 437–460. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
4. Al Massadi O., Nogueiras R., Dieguez C., et al. Ghrelin and food reward // *Neuropharmacology.* 2019. Vol. 148. P. 131–138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.001.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 1. С. 5–22. DOI: 10.17816/RCF1815-22
6. Hougland J.L. Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: Unique protein biochemistry underlying metabolic signaling // *Biochem Soc Trans.* 2019. Vol. 47, No. 1. P. 169–178. DOI: 10.1042/BST20180436
7. Castañeda T.R., Tong J., Datta R., et al. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism // *Front Neuroendocrinol.* 2010. Vol. 31, No. 1. P. 44–60. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.10.008
8. Albarrán-Zeckler R.G., Smith R.G. The ghrelin receptors (GHS-R1a and GHS-R1b) // *Endocr Dev.* 2013. Vol. 25. P. 5–15. DOI: 10.1159/000346042
9. Yin Y., Li Y., Zhang W. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation // *Int J Mol Sci.* 2014. Vol. 15, No. 3. P. 4837–4855. DOI: 10.3390/ijms15034837
10. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E., et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // *J Comp Neurol.* 2006. Vol. 494, No. 3. P. 528–548. DOI: 10.1002/cne.20823
11. Els S., Beck-Sickinger A.G., Chollet C. Ghrelin receptor: high constitutive activity and methods for developing inverse agonists // *Methods Enzymol.* 2010. Vol. 485. P. 103–121. DOI: 10.1016/B978-0-12-381296-4.00006-3
12. Banks W.A., Burney B.O., Robinson S.M. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier // *Peptides.* 2008. Vol. 29, No. 11. P. 2061–2065. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.07.001
13. Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., et al. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure // *J Pharmacol Exp Ther.* 2002. Vol. 302, No. 2. P. 822–827. DOI: 10.1124/jpet.102.034827
14. Cowley M.A., Smith R.G., Diano S., et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron.* 2003. Vol. 37, No. 4. P. 649–661. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1
15. Sternson S.M., Eiselt A.K. Three Pillars for the Neural Control of Appetite // *Annu Rev Physiol.* 2017. Vol. 79. P. 401–423. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-104948
16. Yanagi S., Sato T., Kangawa K., et al. The Homeostatic Force of Ghrelin // *Cell Metab.* 2018. Vol. 27, No. 4. P. 786–804. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.008
17. Serrenho D., Santos S.D., Carvalho A.L. The Role of Ghrelin in Regulating Synaptic Function and Plasticity of Feeding-Associated Circuits // *Front Cell Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 205. DOI: 10.3389/fncel.2019.00205
18. Sun Y., Wang P., Zheng H., et al. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004. Vol. 101, No. 13. P. 4679–4684. DOI: 10.1073/pnas.0305930101
19. Hsu T.M., Suarez A.N., Kanoski S.E. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior // *Physiol Behav.* 2016. Vol. 162. P. 10–17. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.039
20. Farokhnia M., Faulkner M.L., Piacentino D., et al. Ghrelin: From a gut hormone to a potential therapeutic target for alcohol use disorder // *Physiol Behav.* 2019. Vol. 204. P. 49–57. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.02.008
21. Volkow N.D., Wise R.A., Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction // *Nat Rev Neurosci.* 2017. Vol. 18, No. 12. P. 741–752. DOI: 10.1038/nrn.2017.130
22. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // *Nat Rev Neurosci.* 2004. Vol. 5, No. 6. P. 483–494. DOI: 10.1038/nrn1406
23. Abizaid A. Ghrelin and dopamine: new insights on the peripheral regulation of appetite // *J Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 21, No. 9. P. 787–793. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2009.01896.x
24. Dickson S.L., Egicioglu E., Landgren S., et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs // *Mol Cell Endocrinol.* 2011. Vol. 340, No. 1. P. 80–87. DOI: 10.1016/j.mce.2011.02.017
25. Perello M., Dickson S.L. Ghrelin signalling on food reward: a salient link between the gut and the mesolimbic system // *J Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 27, No. 6. P. 424–434. DOI: 10.1111/jne.12236
26. Klawonn A.M., Malenka R.C. Nucleus Accumbens Modulation in Reward and Aversion // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2018. Vol. 83. P. 119–129. DOI: 10.1101/sqb.2018.83.037457
27. Maiorov V.I. The functions of dopamine in operant conditioned reflexes // *Neurosci Behav Physiol.* 2019. Vol. 49. P. 887–893. DOI: 10.1007/s11055-019-00815-y
28. Hernandez L., Hoebel B.G. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis // *Life Sci.* 1988. Vol. 42, No. 18. P. 1705–1712. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90036-7
29. Day J.J., Roitman M.F., Wightman R.M., et al. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens // *Nat Neurosci.* 2007. Vol. 10, No. 8. P. 1020–1028. DOI: 10.1038/nn1923
30. Hart A.S., Clark J.J., Phillips P.E.M. Dynamic shaping of dopamine signals during probabilistic Pavlovian conditioning // *Neurobiol Learn Mem.* 2015. Vol. 117. P. 84–92. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.07.010

31. Palmiter R.D. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? // *Trends Neurosci.* 2007. Vol. 30, No. 8. P. 375–381. DOI: 10.1016/j.tins.2007.06.004
32. Шевелева М.В., Лебедев А.А., Роик Р.О., и др. Нейробиологические механизмы систем награды и наказания в головном мозге при активации прилежащего ядра // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013. Т. 11, № 3. С. 3–19.
33. Rinaldi R. Dopamine and reward seeking: the role of ventral tegmental area // *Rev Neurosci.* 2014. Vol. 25, No. 5. P. 621–630. DOI: 10.1515/revneuro-2014-0019
34. Hsu T.M., McCutcheon J.E., Roitman M.F. Parallels and Overlap: The Integration of Homeostatic Signals by Mesolimbic Dopamine Neurons // *Front Psychiatry.* 2018. Vol. 9. P. 410. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00410
35. Schultz W. Recent advances in understanding the role of phasic dopamine activity [version 1; peer review: 3 approved] // *F1000Research.* 2019. Vol. 8, (F1000 Faculty Rev). P. 1680. DOI: 10.12688/f1000research.19793.1
36. Salamone J.D., Pardo M., Yohn S.E., et al. Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior // *Curr Top Behav Neurosci.* 2016. Vol. 27. P. 231–257. DOI: 10.1007/7854_2015_383
37. Björklund A., Dunnett S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update // *Trends Neurosci.* 2007. Vol. 30, No. 5. P. 194–202. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.006
38. Perelló M., Zigman J.M. The role of ghrelin in reward-based eating // *Biol Psychiatry.* 2012. Vol. 72, No. 5. P. 347–353. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.016
39. Wren A.M., Small C.J., Ward H.L., et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141, No. 11. P. 4325–4328. DOI: 10.1210/endo.141.11.7873
40. Abizaid A., Horvath T.L. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance // *Indian J Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 16, Suppl 3. P. S617–S626. DOI: 10.4103/2230–8210.105580
41. Novelle M.G., Diéguez C. Food Addiction and Binge Eating: Lessons Learned from Animal Models // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, No. 1. P. 71. DOI: 10.3390/nu10010071
42. Shimbara T., Mondal M.S., Kawagoe T., et al. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion // *Neurosci Lett.* 2004. Vol. 369, No. 1. P. 75–79. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.07.060
43. Disse E., Bussier A.L., Veyrat-Durebex C., et al. Peripheral ghrelin enhances sweet taste food consumption and preference, regardless of its caloric content // *Physiol Behav.* 2010. Vol. 101, No. 2. P. 277–281. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.05.017
44. Keen-Rhinehart E., Bartness T.J. Peripheral ghrelin injections stimulate food intake, foraging, and food hoarding in Siberian hamsters // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005. Vol. 288, No. 3. P. R716–R722. DOI: 10.1152/ajpregu.00705.2004
45. Perello M., Sakata I., Birnbaum S., et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol Psychiatry.* 2010. Vol. 67, No. 9. P. 880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030
46. Weinberg Z.Y., Nicholson M.L., Currie P.J. 6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area suppress ghrelin's ability to elicit food-reinforced behavior // *Neurosci Lett.* 2011. Vol. 499, No. 2. P. 70–73. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.034
47. Finger B.C., Dinan T.G., Cryan J.F. Diet-induced obesity blunts the behavioural effects of ghrelin: studies in a mouse-progressive ratio task // *Psychopharmacology (Berl).* 2012. Vol. 220, No. 1. P. 173–181. DOI: 10.1007/s00213-011-2468-0
48. Skibicka K.P., Hansson C., Egicioglu E., et al. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression // *Addict Biol.* 2012. Vol. 17, No. 1. P. 95–107. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00294.x
49. Skibicka K.P., Hansson C., Alvarez-Crespo M., et al. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation // *Neuroscience.* 2011. Vol. 180. P. 129–137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.016
50. Jerlhag E. Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine // *Addict Biol.* 2008. Vol. 13, No. 3–4. P. 358–363. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2008.00125.x
51. Lockie S.H., Dinan T., Lawrence A.J., et al. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in reward processing tasks // *Psychoneuroendocrinology.* 2015. Vol. 62. P. 114–120. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.004
52. Egicioglu E., Jerlhag E., Salomé N., et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents // *Addict Biol.* 2010. Vol. 15, No. 3. P. 304–311. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00216.x
53. Zallar L.J., Farokhnia M., Tunstall B.J., et al. The Role of the Ghrelin System in Drug Addiction // *Int Rev Neurobiol.* 2017. Vol. 136. P. 89–119. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.08.002
54. Jerlhag E. Gut-brain axis and addictive disorders: A review with focus on alcohol and drugs of abuse // *Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 196. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.005
55. Schéle E., Pfabigan D.M., Simrén J., et al. Ghrelin Induces Place Preference for Social Interaction in the Larger Peer of a Male Rat Pair // *Neuroscience.* 2020. Vol. 447. P. 148–154. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.01.027
56. Egicioglu E., Prieto-Garcia L., Studer E., et al. The role of ghrelin signalling for sexual behaviour in male mice // *Addict Biol.* 2016. Vol. 21, No. 2. P. 348–359. DOI: 10.1111/adb.12202
57. Prieto-Garcia L., Egicioglu E., Studer E., et al. Ghrelin and GHS-R1A signaling within the ventral and laterodorsal tegmental area regulate sexual behavior in sexually naïve male mice // *Psychoneuroendocrinology.* 2015. Vol. 62. P. 392–402. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.009
58. Jerlhag E., Engel J.A. Ghrelin receptor antagonism attenuates nicotine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release and conditioned place preference in mice // *Drug Alcohol Depend.* 2011. Vol. 117, No. 2–3. P. 126–131. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.010
59. Jerlhag E., Egicioglu E., Landgren S., et al. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. Vol. 106, No. 27. P. 11318–11323. DOI: 10.1073/pnas.0812809106
60. Davis K.W., Wellman P.J., Clifford P.S. Augmented cocaine conditioned place preference in rats pretreated with systemic ghrelin // *Regul Pept.* 2007. Vol. 140, No. 3. P. 148–152. DOI: 10.1016/j.regpep.2006.12.003
61. Schuette L.M., Gray C.C., Currie P.J. Microinjection of Ghrelin into the Ventral Tegmental Area Potentiates Cocaine-Induced Conditioned Place Preference // *J Behav Brain Sci.* 2013. Vol. 3, No. 8. P. 276–580. DOI: 10.4236/jbbs.2013.38060
62. Engel J.A., Nylander I., Jerlhag E. A ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonist attenuates the rewarding properties of morphine and

- increases opioid peptide levels in reward areas in mice // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25, No. 12. P. 2364–2371. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.10.004
63. Sustkova-Fiserova M., Jerabek P., Havlickova T., et al. Ghrelin and endocannabinoids participation in morphine-induced effects in the rat nucleus accumbens // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2016. Vol. 233, No. 3. P. 469–484. DOI: 10.1007/s00213-015-4119-3
64. Jerabek P., Havlickova T., Puskina N., et al. Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced conditioned place preference and behavioral and accumbens dopaminergic sensitization in rats // *Neurochem Int.* 2017. Vol. 110. P. 101–113. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.09.013
65. Fulton S., Woodside B., Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin // *Science*. 2000. Vol. 287, No. 5450. P. 125–128. DOI: 10.1126/science.287.5450.125
66. Wellman P.J., Clifford P.S., Rodriguez J.A. Ghrelin and ghrelin receptor modulation of psychostimulant action // *Front Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 171. DOI: 10.3389/fnins.2013.00171
67. Piazza P.V., Le Moal M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications // *Brain Res Brain Res Rev.* 1997. Vol. 25, No. 3. P. 359–372. DOI: 10.1016/S0165-0173(97)00025-8
68. Jerlhag E., Egicioglu E., Dickson S.L., et al. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward // *Addict Biol.* 2006. Vol. 11, No. 1. P. 45–54. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2006.00002.x
69. Jerlhag E., Egicioglu E., Dickson S.L., et al. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens // *Addict Biol.* 2007. Vol. 12, No. 1. P. 6–16. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2006.00041.x
70. Jerlhag E., Egicioglu E., Dickson S.L., et al. Alpha-conotoxin MII-sensitive nicotinic acetylcholine receptors are involved in mediating the ghrelin-induced locomotor stimulation and dopamine overflow in nucleus accumbens // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18, No. 7. P. 508–518. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.02.006
71. McCallum S.E., Taraschenko O.D., Hathaway E.R., et al. Effects of 18-methoxycoronaridine on ghrelin-induced increases in sucrose intake and accumbal dopamine overflow in female rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011. Vol. 215, No. 2. P. 247–256. DOI: 10.1007/s00213-010-2132-0
72. Quarta D., Di Francesco C., Melotto S., et al. Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens // *Neurochem Int.* 2009. Vol. 54, No. 2. P. 89–94. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.006
73. Pfaus J.G., Damsma G., Wenkstern D., et al. Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats // *Brain Res.* 1995. Vol. 693, No. 1–2. P. 21–30. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00679-k
74. Cone J.J., Roitman J.D., Roitman M.F. Ghrelin regulates phasic dopamine and nucleus accumbens signaling evoked by food-predictive stimuli // *J Neurochem.* 2015. Vol. 133, No. 6. P. 844–856. DOI: 10.1111/jnc.13080
75. Sombers L.A., Beyene M., Carelli R.M., et al. Synaptic overflow of dopamine in the nucleus accumbens arises from neuronal activity in the ventral tegmental area // *J Neurosci.* 2009. Vol. 29, No. 6. P. 1735–1742. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5562-08.2009
76. Surmeier D.J., Ding J., Day M., et al. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons // *Trends Neurosci.* 2007. Vol. 30, No. 5. P. 228–235. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.008
77. Morales M., Margolis E.B. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour // *Nat Rev Neurosci.* 2017. Vol. 18, No. 2. P. 73–85. DOI: 10.1038/nrn.2016.165
78. Yang H., de Jong J.W., Tak Y., et al. Nucleus Accumbens Subnuclei Regulate Motivated Behavior via Direct Inhibition and Disinhibition of VTA Dopamine Subpopulations // *Neuron*. 2018. Vol. 97, No. 2. P. 434–449.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.022
79. Branch S.Y., Goertz R.B., Sharpe A.L., et al. Food restriction increases glutamate receptor-mediated burst firing of dopamine neurons // *J Neurosci.* 2013. Vol. 33, No. 34. P. 13861–13872. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5099-12.2013
80. Van der Plas G., van Zessen R., Luijckx M.C., et al. Modulation of cue-induced firing of ventral tegmental area dopamine neurons by leptin and ghrelin // *Int J Obes (Lond.)*. 2015. Vol. 39, No. 12. P. 1742–1749. DOI: 10.1038/ijo.2015.131
81. Hung L.W., Neuner S., Polepalli J.S., et al. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area // *Science*. 2017. Vol. 357, No. 6358. P. 1406–1411. DOI: 10.1126/science.aan4994
82. Morikawa H., Morrisett R.A. Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs // *Int Rev Neurobiol.* 2010. Vol. 91. P. 235–288. DOI: 10.1016/S0074-7742(10)91008-8
83. Koulchitsky S., De Backer B., Quertemont E., et al. Differential effects of cocaine on dopamine neuron firing in awake and anesthetized rats // *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37, No. 7. P. 1559–1571. DOI: 10.1038/npp.2011.339
84. Creed M., Kaufling J., Fois G.R., et al. Cocaine Exposure Enhances the Activity of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons via Calcium-Impermeable NMDARs // *J Neurosci.* 2016. Vol. 36, No. 42. P. 10759–10768. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1703-16.2016
85. Juarez B., Han M.H. Diversity of Dopaminergic Neural Circuits in Response to Drug Exposure // *Neuropsychopharmacology.* 2016. Vol. 41, No. 10. P. 2424–2446. DOI: 10.1038/npp.2016.32
86. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B., et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite // *J Clin Invest.* 2006. Vol. 116, No. 12. P. 3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867
87. Guan X.M., Yu H., Palyha O.C., et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues // *Brain Res Mol Brain Res.* 1997. Vol. 48, No. 1. P. 23–29. DOI: 10.1016/S0169-328X(97)00071-5
88. Jerlhag E., Egicioglu E., Dickson S.L., et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system // *Addict Biol.* 2011. Vol. 16, No. 1. P. 82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x
89. Falk S., Lund C., Clemmensen C. Muscarinic receptors in energy homeostasis: Physiology and pharmacology // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020. Vol. 126, Suppl 6. P. 66–76. DOI: 10.1111/bcpt.13311
90. Xiao C., Zhou C.Y., Jiang J.H., et al. Neural circuits and nicotinic acetylcholine receptors mediate the cholinergic regulation of midbrain dopaminergic neurons and nicotine dependence // *Acta Pharmacol Sin.* 2020. Vol. 41, No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1038/s41401-019-0299-4
91. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior // *Neuron*. 2012. Vol. 76, No. 1. P. 116–129. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.036
92. Eglen R.M. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function // *Auton Autacoid Pharmacol.* 2006. Vol. 26, No. 3. P. 219–233. DOI: 10.1111/j.1474-8673.2006.00368.x

93. Lebois E.P., Thorn C., Edgerton J.R., et al. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 136, No. Pt C. P. 362–373. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.018
94. Gronier B., Rasmussen K. Activation of midbrain presumed dopaminergic neurones by muscarinic cholinergic receptors: an *in vivo* electrophysiological study in the rat // *Br J Pharmacol*. 1998. Vol. 124, No. 3. P. 455–464. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701850
95. Dickson S.L., Hrabovszky E., Hansson C., et al. Blockade of central nicotine acetylcholine receptor signaling attenuate ghrelin-induced food intake in rodents // *Neuroscience*. 2010. Vol. 171, No. 4. P. 1180–1186. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.005
96. Jerlhag E., Janson A.C., Waters S., et al. Concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 11. P. e49557. DOI: 10.1371/journal.pone.0049557
97. Lacey M.G., Calabresi P., North R.A. Muscarine depolarizes rat substantia nigra zona compacta and ventral tegmental neurons *in vitro* through M1-like receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. 1990. Vol. 253, No. 1. P. 395–400.
98. Westerink B.H., Enrico P., Feimann J., et al. The pharmacology of mesocortical dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and prefrontal cortex of the rat brain // *J Pharmacol Exp Ther*. 1998. Vol. 285, No. 1. P. 143–154.
99. Miller A.D., Blaha C.D. Midbrain muscarinic receptor mechanisms underlying regulation of mesoaccumbens and nigrostriatal dopaminergic transmission in the rat // *Eur J Neurosci*. 2005. Vol. 21, No. 7. P. 1837–1846. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04017.x
100. Sharf R., McKelvey J., Ranaldi R. Blockade of muscarinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area prevents acquisition of food-rewarded operant responding in rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2006. Vol. 186, No. 1. P. 113–121. DOI: 10.1007/s00213-006-0352-0
101. Rada P.V., Mark G.P., Yeomans J.J., et al. Acetylcholine release in ventral tegmental area by hypothalamic self-stimulation, eating, and drinking // *Pharmacol Biochem Behav*. 2000. Vol. 65, No. 3. P. 375–379. DOI: 10.1016/s0091-3057(99)00218-x
102. Yeomans J.S., Kofman O., McFarlane V. Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation // *Brain Res*. 1985. Vol. 329, No. 1–2. P. 19–26. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90508-6
103. Kofman O., Yeomans J.S. Cholinergic antagonists in ventral tegmentum elevate thresholds for lateral hypothalamic and brain-stem self-stimulation // *Pharmacol Biochem Behav*. 1988. Vol. 31, No. 3. P. 547–559. DOI: 10.1016/0091-3057(88)90229-8
104. Ikemoto S., Panksepp J. Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions // *Behav Neurosci*. 1996. Vol. 110, No. 2. P. 331–345. DOI: 10.1037//0735-7044.110.2.331
105. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness // *Nat Rev Neurosci*. 2007. Vol. 8, No. 3. P. 171–181. DOI: 10.1038/nrn2092
106. Mieda M., Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system // *Prog Brain Res*. 2012. Vol. 198. P. 5–14. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00002-1
107. Barson J.R., Leibowitz S.F. Orexin/Hypocretin System: Role in Food and Drug Overconsumption // *Int Rev Neurobiol*. 2017. Vol. 136. P. 199–237. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.06.006
108. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 14. P. 691. DOI: 10.3389/fnins.2020.00691
109. Barson J.R., Morganstern I., Leibowitz S.F. Complementary roles of orexin and melanin-concentrating hormone in feeding behavior // *Int J Endocrinol*. 2013. Vol. 2013. P. 983964. DOI: 10.1155/2013/983964
110. Milbank E., López M. Orexins/Hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 830. DOI: 10.3389/fendo.2019.00830
111. Kim H.Y., Hong E., Kim J.I., et al. Solution structure of human orexin-A: regulator of appetite and wakefulness // *J Biochem Mol Biol*. 2004. Vol. 37, No. 5. P. 565–573. DOI: 10.5483/bmbrep.2004.37.5.565
112. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., et al. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // *FEBS Lett*. 1998. Vol. 438, No. 1–2. P. 71–75. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01266-6
113. Hervieu G.J., Cluderay J.E., Harrison D.C., Roberts J.C., Leslie R.A. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord // *Neuroscience*. 2001. Vol. 103, No. 3. P. 777–797. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00033-1
114. Cluderay J.E., Harrison D.C., Hervieu G.J. Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system // *Regul Pept*. 2002. Vol. 104, No. 1–3. P. 131–144. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00357-3
115. Chou T.C., Lee C.E., Lu J., et al. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin // *J Neurosci*. 2001. Vol. 21, No. 19. P. RC168. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-19-j0003.2001
116. Li Y., van den Pol A.N. Differential target-dependent actions of coexpressed inhibitory dynorphin and excitatory hypocretin/orexin neuropeptides // *J Neurosci*. 2006. Vol. 26, No. 50. P. 13037–13047. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3380-06.2006
117. Chen J., Zhang R., Chen X., et al. Heterodimerization of human orexin receptor 1 and kappa opioid receptor promotes protein kinase A/cAMP-response element binding protein signaling via a G α s-mediated mechanism // *Cell Signal*. 2015. Vol. 27, No. 7. P. 1426–1438. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.03.027
118. Wang C., Wang Q., Ji B., et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases // *Front Mol Neurosci*. 2018. Vol. 11. P. 220. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00220
119. Tyree S.M., Borniger J.C., de Lecea L. Hypocretin as a Hub for Arousal and Motivation // *Front Neurol*. 2018. Vol. 9. P. 413. DOI: 10.3389/fneur.2018.00413
120. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S., et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response // *J Neurosci*. 2004. Vol. 24, No. 50. P. 11439–11448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004
121. Toshinai K., Date Y., Murakami N., et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144, No. 4. P. 1506–1512. DOI: 10.1210/en.2002-220788
122. Yamanaka A., Beuckmann C.T., Willie J.T., et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice // *Neuron*. 2003. Vol. 38, No. 5. P. 701–713. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00331-3
123. So M., Hashimoto H., Saito R., et al. Inhibition of ghrelin-induced feeding in rats by pretreatment with a novel dual orexin re-

ceptor antagonist // *J Physiol Sci*. 2018. Vol. 68, No. 2. P. 129–136. DOI: 10.1007/s12576-016-0517-5

124. Macneil D.J. The role of melanin-concentrating hormone and its receptors in energy homeostasis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013. Vol. 4. P. 49. DOI: 10.3389/fendo.2013.00049

125. Konadhode RR, Pelluru D, Shiromani P.J. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep // *Front Syst Neurosci*. 2015. Vol. 8. P. 244. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00244

126. Van den Pol A.N., Acuna-Goycolea C., Clark K.R., et al. Physiological properties of hypothalamic MCH neurons identified with selective expression of reporter gene after recombinant virus infection // *Neuron*. 2004. Vol. 42, No. 4. P. 635–652. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00251-x

127. Rao Y., Lu M., Ge F., et al. Regulation of synaptic efficacy in hypocretin/orexin-containing neurons by melanin concentrating hormone in the lateral hypothalamus // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, No. 37. P. 9101–9110. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1766-08.2008

128. Korotkova T.M., Sergeeva O.A., Eriksson K.S., et al. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins // *J Neurosci*. 2003. Vol. 23, No. 1. P. 7–11. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00007.2003

129. Mahler S.V., Smith R.J., Moorman D.E., et al. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction // *Prog Brain Res*. 2012. Vol. 198. P. 79–121. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00007-0

130. Doane D.F., Lawson M.A., Meade J.R., et al. Orexin-induced feeding requires NMDA receptor activation in the perifornical region of the lateral hypothalamus // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007. Vol. 293, No. 3. P. R1022–R1026. DOI: 10.1152/ajpregu.00282.2007

131. Borgland S.L., Chang S.J., Bowers M.S., et al. Orexin A/hypocretin-1 selectively promotes motivation for positive reinforcers // *J Neurosci*. 2009. Vol. 29, No. 36. P. 11215–11225. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6096-08.2009

132. Anand B.K., Brobeck Jr. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1951. Vol. 77, No. 2. P. 323–324. DOI: 10.3181/00379727-77-18766

133. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // *Cell*. 1998. Vol. 92, No. 4. P. 573–585. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80949-6

134. Dube M.G., Kalra S.P., Kalra P.S. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action // *Brain Res*. 1999. Vol. 842, No. 2. P. 473–477. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01824-7

135. Thorpe A.J., Mullett M.A., Wang C., et al. Peptides that regulate food intake: regional, metabolic, and circadian specificity of lateral hypothalamic orexin A feeding stimulation // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003. Vol. 284, No. 6. P. R1409–R1417. DOI: 10.1152/ajpregu.00344.2002

136. Thorpe A.J., Kotz C.M. Orexin A in the nucleus accumbens stimulates feeding and locomotor activity // *Brain Res*. 2005. Vol. 1050, No. 1–2. P. 156–162. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.05.045

137. Thorpe A.J., Teske J.A., Kotz C.M. Orexin A-induced feeding is augmented by caloric challenge // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005. Vol. 289, No. 2. P. R367–R372. DOI: 10.1152/ajpregu.00737.2004

138. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., et al. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness // *Annu Rev Neurosci*. 2001. Vol. 24. P. 429–458. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.429

139. Funato H., Tsai A.L., Willie J.T., et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity // *Cell Metab*. 2009. Vol. 9, No. 1. P. 64–76. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.010

140. Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours // *Nat Rev Neurosci*. 2014. Vol. 15, No. 11. P. 719–731. DOI: 10.1038/nrn3837

141. Haynes A.C., Jackson B., Chapman H., et al. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats // *Regul Pept*. 2000. Vol. 96, No. 1–2. P. 45–51. DOI: 10.1016/s0167-0115(00)00199-3

142. Yamada H., Okumura T., Motomura W., et al. Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats // *Biochem Biophys Res Commun*. 2000. Vol. 267, No. 2. P. 527–531. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1998

143. Hara J., Yanagisawa M., Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions // *Neurosci Lett*. 2005. Vol. 380, No. 3. P. 239–242. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.01.046

144. Cole S., Mayer H.S., Petrovich G.D. Orexin/Hypocretin-1 Receptor Antagonism Selectively Reduces Cue-Induced Feeding in Sated Rats and Recruits Medial Prefrontal Cortex and Thalamus // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 16143. DOI: 10.1038/srep16143

145. Rodgers R.J., Halford J.C., Nunes de Souza R.L., et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats // *Eur J Neurosci*. 2001. Vol. 13, No. 7. P. 1444–1452. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x

146. Perello M., Sakata I., Birnbaum S., et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 9. P. 880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030

147. Thorpe A.J., Cleary J.P., Levine A.S., et al. Centrally administered orexin A increases motivation for sweet pellets in rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2005. Vol. 182, No. 1. P. 75–83. DOI: 10.1007/s00213-005-0040-5

148. Choi D.L., Davis J.F., Fitzgerald M.E., et al. The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats // *Neuroscience*. 2010. Vol. 167, No. 1. P. 11–20. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.002

149. Kurose T., Ueta Y., Yamamoto Y., et al. Effects of restricted feeding on the activity of hypothalamic Orexin (OX)-A containing neurons and OX2 receptor mRNA level in the paraventricular nucleus of rats // *Regul Pept*. 2002. Vol. 104, No. 1–3. P. 145–151. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00340-8

150. Brown J.A., Bugescu R., Mayer T.A., et al. Loss of Action via Neurotensin-Leptin Receptor Neurons Disrupts Leptin and Ghrelin-Mediated Control of Energy Balance // *Endocrinology*. 2017. Vol. 158, No. 5. P. 1271–1288. DOI: 10.1210/en.2017-00122

151. Zheng H., Patterson L.M., Berthoud H.R. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens // *J Neurosci*. 2007. Vol. 27, No. 41. P. 11075–11082. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3542-07.2007

152. Petrovich G.D., Hobin M.P., Reppucci C.J. Selective Fos induction in hypothalamic orexin/hypocretin, but not melanin-concen-

- trating hormone neurons, by a learned food-cue that stimulates feeding in sated rats // *Neuroscience*. 2012. Vol. 224. P. 70–80. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.036
- 153.** Di Sebastiano A.R., Wilson-Pérez H.E., Lehman M.N., et al. Lesions of orexin neurons block conditioned place preference for sexual behavior in male rats // *Horm Behav*. 2011. Vol. 59, No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.09.006
- 154.** Harris G.C., Wimmer M., Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking // *Nature*. 2005. Vol. 437, No. 7058. P. 556–559. DOI: 10.1038/nature04071
- 155.** Nair S.G., Golden S.A., Shaham Y. Differential effects of the hypocretin 1 receptor antagonist SB334867 on high-fat food self-administration and reinstatement of food seeking in rats // *Br J Pharmacol*. 2008. Vol. 154, No. 2. P. 406–416. DOI: 10.1038/bjp.2008.3
- 156.** Sharf R., Sarhan M., Brayton C.E., et al. Orexin signaling via the orexin 1 receptor mediates operant responding for food reinforcement // *Biol Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 8. P. 753–760. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.035
- 157.** Josselyn S.A., Beninger R.J. Neuropeptide Y: intraaccumbens injections produce a place preference that is blocked by cis-flupenthixol // *Pharmacol Biochem Behav*. 1993. Vol. 46, No. 3. P. 543–552. DOI: 10.1016/0091-3057(93)90542-2
- 158.** Skibicka K.P., Shirazi R.H., Hansson C., et al. Ghrelin interacts with neuropeptide Y Y1 and opioid receptors to increase food reward // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, No. 3. P. 1194–1205. DOI: 10.1210/en.2011–1606
- 159.** Willesen M.G., Kristensen P., Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat // *Neuroendocrinology*. 1999. Vol. 70, No. 5. P. 306–316. DOI: 10.1159/000054491
- 160.** Hashiguchi H., Sheng Z., et al. Direct versus indirect actions of ghrelin on hypothalamic NPY neurons // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 9. P. e0184261. DOI: 10.1371/journal.pone.0184261
- 161.** Hewson A.K., Dickson S.L. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats // *J Neuroendocrinol*. 2000. Vol. 12, No. 11. P. 1047–1049. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00584.x
- 162.** Wang L., Saint-Pierre D.H., Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus // *Neurosci Lett*. 2002. Vol. 325, No. 1. P. 47–51. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)00241-0
- 163.** Verhulst P.J., Janssen S., Tack J., et al. Role of the AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway in the orexigenic effects of endogenous ghrelin // *Regul Pept*. 2012. Vol. 173, No. 1–3. P. 27–35. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.09.001
- 164.** Nakazato M., Murakami N., Date Y., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature*. 2001. Vol. 409, No. 6817. P. 194–198. DOI: 10.1038/35051587
- 165.** Fu L.Y., Acuna-Goycolea C., van den Pol A.N. Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by multiple presynaptic and postsynaptic mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system // *J Neurosci*. 2004. Vol. 24, No. 40. P. 8741–8751. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2268-04.2004
- 166.** Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.Jr., et al. Central nervous system control of food intake // *Nature*. 2000. Vol. 404, No. 6778. P. 661–671. DOI: 10.1038/35007534
- 167.** van den Pol A.N. Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters // *Neuron*. 2003. Vol. 40, No. 6. P. 1059–1061. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00809-2
- 168.** Saper C.B., Chou T.C., Elmquist J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating // *Neuron*. 2002. Vol. 36, No. 2. P. 199–211. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00969-8
- 169.** Cowley M.A., Pronchuk N., Fan W., et al. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat // *Neuron*. 1999. Vol. 24, No. 1. P. 155–163. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80829-6
- 170.** Shimizu N., Oomura Y., Plata-Salamán C.R., et al. Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus // *Brain Res*. 1987. Vol. 416, No. 1. P. 153–156. DOI: 10.1016/0006-8993(87)91508-3
- 171.** King B.M. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight // *Physiol Behav*. 2006. Vol. 87, No. 2. P. 221–244. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.10.007
- 172.** Yousefvand S., Hamidi F. The role of ventromedial hypothalamus receptors in the central regulation of food intake // *Int J Pept Res Ther*. 2021. Vol. 27. P. 689–702. DOI: 10.1007/s10989-020-10120-9
- 173.** Cabral A., Fernandez G., Perello M. Analysis of brain nuclei accessible to ghrelin present in the cerebrospinal fluid // *Neuroscience*. 2013. Vol. 253. P. 406–415. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.008
- 174.** Canteras N.S., Simerly R.B., Swanson L.W. Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat // *J Comp Neurol*. 1994. Vol. 348, No. 1. P. 41–79. DOI: 10.1002/cne.903480103
- 175.** Faber C.L., Matsen M.E., Velasco K.R., et al. Distinct Neuronal Projections From the Hypothalamic Ventromedial Nucleus Mediate Glycemic and Behavioral Effects // *Diabetes*. 2018. Vol. 67, No. 12. P. 2518–2529. DOI: 10.2337/db18-0380
- 176.** Lo L., Yao S., Kim D.W., et al. Connectional architecture of a mouse hypothalamic circuit node controlling social behavior // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019. Vol. 116, No. 15. P. 7503–7512. DOI: 10.1073/pnas.1817503116
- 177.** Iigaya K., Minoura Y., Onimaru H., et al. Effects of Feeding-Related Peptides on Neuronal Oscillation in the Ventromedial Hypothalamus // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, No. 3. P. 292. DOI: 10.3390/jcm8030292
- 178.** López M., Lage R., Saha A.K., et al. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin // *Cell Metab*. 2008. Vol. 7, No. 5. P. 389–399. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.006
- 179.** Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature*. 2004. Vol. 428, No. 6982. P. 569–574. DOI: 10.1038/nature02440
- 180.** Xue B., Kahn B.B. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues // *J Physiol*. 2006. Vol. 574, Pt 1. P. 73–83. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.113217
- 181.** Andrews Z.B., Liu Z.W., Wallingford N., et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals // *Nature*. 2008. Vol. 454, No. 7206. P. 846–851. DOI: 10.1038/nature07181
- 182.** Mera P., Mir J.F., Fabriàs G., et al. Long-term increased carnitine palmitoyltransferase 1A expression in ventromedial hypothalamus causes hyperphagia and alters the hypothalamic lipidomic profile // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 5. P. e97195. DOI: 10.1371/journal.pone.0097195
- 183.** Rau A.R., Hentges S.T. Energy state alters regulation of pro-opiomelanocortin neurons by glutamatergic ventromedial hypothala-

mus neurons: pre- and postsynaptic mechanisms // *J Neurophysiol.* 2021. Vol. 125, No. 3. P. 720–730. DOI: 10.1152/jn.00359.2020

184. Yaswen L., Diehl N., Brennan M.B., et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin // *Nat Med.* 1999. Vol. 5, No. 9. P. 1066–1070. DOI: 10.1038/12506

185. Aponte Y., Atasoy D., Sternson S.M. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training // *Nat Neurosci.* 2011. Vol. 14, No. 3. P. 351–355. DOI: 10.1038/nn.2739

186. Zhan C., Zhou J., Feng Q., et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively // *J Neurosci.* 2013. Vol. 33, No. 8. P. 3624–3632. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013

187. Getting S.J. Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics // *Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 111, No. 1. P. 1–15. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.06.022

188. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications // *J Endocrinol.* 2019. Vol. 241, No. 1. P. R1–R33. DOI: 10.1530/JOE-18-0596

189. Ellacott K.L., Cone R.D. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006. Vol. 361, No. 1471. P. 1265–1274. DOI: 10.1098/rstb.2006.1861

190. Tao Y.X., Huang H., Wang Z.Q., et al. Constitutive activity of neural melanocortin receptors // *Methods Enzymol.* 2010. Vol. 484. P. 267–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-381298-8.00014-9

191. Kleinau G., Heyder N.A., Tao Y.X., et al. Structural Complexity and Plasticity of Signaling Regulation at the Melanocortin-4 Receptor // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 16. P. 5728. DOI: 10.3390/ijms21165728

192. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V., et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* 1997. Vol. 88, No. 1. P. 131–141. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81865-6

193. Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A., et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome // *Nature.* 1997. Vol. 385, No. 6612. P. 165–168. DOI: 10.1038/385165a0

194. Balthasar N., Dalgaard L.T., Lee C.E., et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure // *Cell.* 2005. Vol. 123, No. 3. P. 493–505. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.035

195. Roseberry A.G. Altered feeding and body weight following melanocortin administration to the ventral tegmental area in adult rats // *Psychopharmacology (Berl).* 2013. Vol. 226, No. 1. P. 25–34. DOI: 10.1007/s00213-012-2879-6

196. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system // *Nat Neurosci.* 2005. Vol. 8, No. 5. P. 571–578. DOI: 10.1038/nn1455

197. Деркач К.В., Романова И.В., Шпаков А.О. Функциональное взаимодействие между дофаминовой и меланокортиновой системами мозга // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2016. Т. 102, № 12. С. 1393–1405.

198. Micioni Di Bonaventura E., Botticelli L., Tomassoni D., et al. The Melanocortin System behind the Dysfunctional Eating Behaviors // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, No. 11. P. 3502. DOI: 10.3390/nu12113502

199. Roselli-Reh fuss L., Mountjoy K.G., Robbins L.S., et al. Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90, No. 19. P. 8856–8860. DOI: 10.1073/pnas.90.19.8856

200. Liu H., Kishi T., Roseberry A.G., et al. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter // *J Neurosci.* 2003. Vol. 23, No. 18. P. 7143–7154. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-07143.2003

201. Bagnol D., Lu X.Y., Kaelin C.B., et al. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain // *J Neurosci.* 1999. Vol. 19, No. 18. P. RC26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-18-j0004.1999

202. King C.M., Hentges S.T. Relative number and distribution of murine hypothalamic proopiomelanocortin neurons innervating distinct target sites // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No. 10. P. e25864. DOI: 10.1371/journal.pone.0025864

203. West K.S., Lu C., Olson D.P., et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone increases the activity of melanocortin-3 receptor-expressing neurons in the ventral tegmental area // *J Physiol.* 2019. Vol. 597, No. 12. P. 3217–3232. DOI: 10.1111/JP277193

204. Pandit R., Omrani A., Luijckx M.C., et al. Melanocortin 3 Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Increases the Motivation for Food Reward // *Neuropsychopharmacology.* 2016. Vol. 41, No. 9. P. 2241–2251. DOI: 10.1038/npp.2016.19

205. Pandit R., van der Zwaal E.M., Luijckx M.C., et al. Central melanocortins regulate the motivation for sucrose reward // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No. 3. P. e0121768. DOI: 10.1371/journal.pone.0121768

206. Torre E., Celis M.E. Alpha-MSH injected into the substantia nigra or intraventricularly alters behavior and the striatal dopaminergic activity // *Neurochem Int.* 1986. Vol. 9, No. 1. P. 85–89. DOI: 10.1016/0197-0186(86)90035-5

207. Torre E., Celis M.E. Cholinergic mediation in the ventral tegmental area of alpha-melanotropin induced excessive grooming: changes of the dopamine activity in the nucleus accumbens and caudate putamen // *Life Sci.* 1988. Vol. 42, No. 17. P. 1651–1657. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90444-4

208. Lindblom J., Opmane B., Mutulis F., et al. The MC4 receptor mediates alpha-MSH induced release of nucleus accumbens dopamine // *Neuroreport.* 2001. Vol. 12, No. 10. P. 2155–2158. DOI: 10.1097/00001756-200107200-00022

209. Jansone B., Bergstrom L., Svirkis S., et al. Opposite effects of gamma(1)- and gamma(2)-melanocyte stimulating hormone on regulation of the dopaminergic mesolimbic system in rats // *Neurosci Lett.* 2004. Vol. 361, No. 1–3. P. 68–71. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.006

210. Lindblom J., Kask A., Hägg E., et al. Chronic infusion of a melanocortin receptor agonist modulates dopamine receptor binding in the rat brain // *Pharmacol Res.* 2002. Vol. 45, No. 2. P. 119–124. DOI: 10.1006/phrs.2001.0913

211. Lippert R.N., Ellacott K.L., Cone R.D. Gender-specific roles for the melanocortin-3 receptor in the regulation of the mesolimbic dopamine system in mice // *Endocrinology.* 2014. Vol. 155, No. 5. P. 1718–1727. DOI: 10.1210/en.2013-2049

212. Beckers S., Zegers D., de Freitas F., et al. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal // *Mol Genet Metab.* 2011. Vol. 103, No. 1. P. 71–75. DOI: 10.1016/j.jmgme.2011.01.007

213. Berthoud H.R. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance // *Obesity (Silver Spring).* 2006. Vol. 14, Suppl 5. P. 197S–200S. DOI: 10.1038/oby.2006.308

214. Maniam J., Morris M.J. The link between stress and feeding behaviour // *Neuropharmacology.* 2012. Vol. 63, No. 1. P. 97–110. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.017

- 215.** Mahler S.V., Smith R.J., Aston-Jones G. Interactions between VTA orexin and glutamate in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats // *Psychopharmacology* (Berl). 2013. Vol. 226, No. 4. P. 687–698. DOI: 10.1007/s00213-012-2681-5
- 216.** Nieh E.H., Matthews G.A., Allsop S.A., et al. Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking // *Cell*. 2015. Vol. 160, No. 3. P. 528–541. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.003

- 217.** Martel P., Fantino M. Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study // *Pharmacol Biochem Behav*. 1996. Vol. 53, No. 1. P. 221–226. DOI: 10.1016/0091-3057(95)00187-5
- 218.** Grigson P.S. Like drugs for chocolate: separate rewards modulated by common mechanisms? // *Physiol Behav*. 2002. Vol. 76, No. 3. P. 389–395. DOI: 10.1016/s0031-9384(02)00758-8

REFERENCES

- 1.** Kojima M, Kangawa K. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:89–115. DOI: 10.1007/400_2007_049
- 2.** Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:518909. DOI: 10.1155/2013/518909
- 3.** Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437–460. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
- 4.** Al Massadi O, Nogueiras R, Dieguez C, et al. Ghrelin and food reward. *Neuropharmacology*. 2019;148:131–138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.001.
- 5.** Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Neurochemical mechanisms and pharmacology of ghrelins. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):5–22. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1815-22
- 6.** Hougland JL. Ghrelin octanoylation by ghrelin *O*-acyltransferase: Unique protein biochemistry underlying metabolic signaling. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(1):169–178. DOI: 10.1042/BST20180436
- 7.** Castañeda TR, Tong J, Datta R, et al. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(1):44–60. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.10.008
- 8.** Albarrán-Zeckler RG, Smith RG. The ghrelin receptors (GHS-R1a and GHS-R1b). *Endocr Dev*. 2013;25:5–15. DOI: 10.1159/000346042
- 9.** Yin Y, Li Y, Zhang W. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):4837–4855. DOI: 10.3390/ijms15034837
- 10.** Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528–548. DOI: 10.1002/cne.20823
- 11.** Els S, Beck-Sickinger AG, Chollet C. Ghrelin receptor: high constitutive activity and methods for developing inverse agonists. *Methods Enzymol*. 2010;485:103–121. DOI: 10.1016/B978-0-12-381296-4.00006-3
- 12.** Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides*. 2008;29(11):2061–2065. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.07.001
- 13.** Banks WA, Tschöp M, Robinson SM, et al. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(2):822–827. DOI: 10.1124/jpet.102.034827
- 14.** Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003;37(4):649–661. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1
- 15.** Sternson SM, Eiselt AK. Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:401–423. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-104948
- 16.** Yanagi S, Sato T, Kangawa K, et al. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab*. 2018;27(4):786–804. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.008
- 17.** Serrenho D, Santos SD, Carvalho AL. The Role of Ghrelin in Regulating Synaptic Function and Plasticity of Feeding-Associated Circuits. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:205. DOI: 10.3389/fncel.2019.00205
- 18.** Sun Y, Wang P, Zheng H, et al. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(13):4679–4684. DOI: 10.1073/pnas.0305930101
- 19.** Hsu TM, Suarez AN, Kanoski SE. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. *Physiol Behav*. 2016;162:10–17. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.039
- 20.** Farokhnia M, Faulkner ML, Piacentino D, et al. Ghrelin: From a gut hormone to a potential therapeutic target for alcohol use disorder. *Physiol Behav*. 2019;204:49–57. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.02.008
- 21.** Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(12):741–752. DOI: 10.1038/nrn.2017.130
- 22.** Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(6):483–494. DOI: 10.1038/nrn1406
- 23.** Abizaid A. Ghrelin and dopamine: new insights on the peripheral regulation of appetite. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(9):787–793. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2009.01896.x
- 24.** Dickson SL, Egicioglu E, Landgren S, et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;340(1):80–87. DOI: 10.1016/j.mce.2011.02.017
- 25.** Perello M, Dickson SL. Ghrelin signalling on food reward: a salient link between the gut and the mesolimbic system. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(6):424–434. DOI: 10.1111/jne.12236
- 26.** Klawonn AM, Malenka RC. Nucleus Accumbens Modulation in Reward and Aversion. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2018;83:119–129. DOI: 10.1101/sqb.2018.83.037457
- 27.** Maiorov VI. The functions of dopamine in operant conditioned reflexes. *Neurosci Behav Physi*. 2019;49:887–893. DOI: 10.1007/s11055-019-00815-y
- 28.** Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci*. 1988;42(18):1705–1712. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90036-7
- 29.** Day JJ, Roitman MF, Wightman RM, et al. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*. 2007;10(8):1020–1028. DOI: 10.1038/nn1923
- 30.** Hart AS, Clark JJ, Phillips PEM. Dynamic shaping of dopamine signals during probabilistic Pavlovian conditioning. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;117:84–92. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.07.010
- 31.** Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci*. 2007;30(8):375–381. DOI: 10.1016/j.tins.2007.06.004
- 32.** Sheveleva MV, Lebedev AA, Roik RO, et al. Neurobiological mechanisms of the rewards and punishment systems in the brain

afteractivation of nucleus accumbens. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2013;11(3):3–19.

33. Ranaldi R. Dopamine and reward seeking: the role of ventral tegmental area. *Rev Neurosci*. 2014;25(5):621–630. DOI: 10.1515/revneuro-2014-0019

34. Hsu TM, McCutcheon JE, Roitman MF. Parallels and Overlap: The Integration of Homeostatic Signals by Mesolimbic Dopamine Neurons. *Front Psychiatry*. 2018;9:410. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00410

35. Schultz W. Recent advances in understanding the role of phasic dopamine activity [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2019;8(F1000 Faculty Rev):1680. DOI: 10.12688/f1000research.17973.1

36. Salamone JD, Pardo M, Yohn SE, et al. Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;27:231–257. DOI: 10.1007/7854_2015_383

37. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):194–202. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.006

38. Perelló M, Zigman JM. The role of ghrelin in reward-based eating. *Biol Psychiatry*. 2012;72(5):347–353. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.016

39. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000;141(11):4325–4328. DOI: 10.1210/endo.141.11.7873

40. Abizaid A, Horvath TL. Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3):S617–S626. DOI: 10.4103/2230-8210.105580

41. Novelle MG, Diéguez C. Food Addiction and Binge Eating: Lessons Learned from Animal Models. *Nutrients*. 2018;10(1):71. DOI: 10.3390/nu10010071

42. Shimbara T, Mondal MS, Kawagoe T, et al. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci Lett*. 2004;369(1):75–79. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.07.060

43. Disse E, Bussier AL, Veyrat-Durebex C, et al. Peripheral ghrelin enhances sweet taste food consumption and preference, regardless of its caloric content. *Physiol Behav*. 2010;101(2):277–281. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.05.017

44. Keen-Rhinehart E, Bartness TJ. Peripheral ghrelin injections stimulate food intake, foraging, and food hoarding in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(3):R716–R722. DOI: 10.1152/ajpregu.00705.2004

45. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030

46. Weinberg ZY, Nicholson ML, Currie PJ. 6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area suppress ghrelin's ability to elicit food-reinforced behavior. *Neurosci Lett*. 2011;499(2):70–73. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.034

47. Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Diet-induced obesity blunts the behavioural effects of ghrelin: studies in a mouse-progressive ratio task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;220(1):173–181. DOI: 10.1007/s00213-011-2468-0

48. Skibicka KP, Hansson C, Egicioglu E, et al. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict Biol*. 2012;17(1):95–107. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00294.x

49. Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, et al. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase

food motivation. *Neuroscience*. 2011;180:129–137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.016

50. Jerlhag E. Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine. *Addict Biol*. 2008;13(3–4):358–363. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2008.00125.x

51. Lockie SH, Dinan T, Lawrence AJ, et al. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in reward processing tasks. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:114–120. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.004

52. Egicioglu E, Jerlhag E, Salomé N, et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*. 2010;15(3):304–311. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00216.x

53. Zallar LJ, Farokhnia M, Tunstall BJ, et al. The Role of the Ghrelin System in Drug Addiction. *Int Rev Neurobiol*. 2017;136:89–119. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.08.002

54. Jerlhag E. Gut-brain axis and addictive disorders: A review with focus on alcohol and drugs of abuse. *Pharmacol Ther*. 2019;196:1–14. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.005.

55. Schéle E, Pfabigan DM, Simrén J, et al. Ghrelin Induces Place Preference for Social Interaction in the Larger Peer of a Male Rat Pair. *Neuroscience*. 2020;447:148–154. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.01.027

56. Egicioglu E, Prieto-Garcia L, Studer E, et al. The role of ghrelin signalling for sexual behaviour in male mice. *Addict Biol*. 2016;21(2):348–359. DOI: 10.1111/adb.12202

57. Prieto-Garcia L, Egicioglu E, Studer E, et al. Ghrelin and GHS-R1A signaling within the ventral and laterodorsal tegmental area regulate sexual behavior in sexually naïve male mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:392–402. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.009

58. Jerlhag E, Engel JA. Ghrelin receptor antagonism attenuates nicotine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release and conditioned place preference in mice. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117(2–3):126–131. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.010

59. Jerlhag E, Egicioglu E, Landgren S, et al. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(27):11318–11323. DOI: 10.1073/pnas.0812809106

60. Davis KW, Wellman PJ, Clifford PS. Augmented cocaine conditioned place preference in rats pretreated with systemic ghrelin. *Regul Pept*. 2007;140(3):148–152. DOI: 10.1016/j.regpep.2006.12.003

61. Schuette LM, Gray CC, Currie PJ. Microinjection of Ghrelin into the Ventral Tegmental Area Potentiates Cocaine-Induced Conditioned Place Preference. *J Behav Brain Sci*. 2013;3(8):276–580. DOI: 10.4236/jbbs.2013.38060

62. Engel JA, Nylander I, Jerlhag E. A ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonist attenuates the rewarding properties of morphine and increases opioid peptide levels in reward areas in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2364–2371. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.10.004

63. Sustkova-Fiserova M, Jerabek P, Havlickova T, et al. Ghrelin and endocannabinoids participation in morphine-induced effects in the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(3):469–484. DOI: 10.1007/s00213-015-4119-3

64. Jerabek P, Havlickova T, Puskina N, et al. Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced conditioned place preference and behavioral and accumbens dopaminergic sensitization in rats. *Neurochem Int*. 2017;110:101–113. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.09.013

65. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science*. 2000;287(5450):125–128. DOI: 10.1126/science.287.5450.125

66. Wellman PJ, Clifford PS, Rodriguez JA. Ghrelin and ghrelin receptor modulation of psychostimulant action. *Front Neurosci.* 2013;7:171. DOI: 10.3389/fnins.2013.00171
67. Piazza PV, Le Moal M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(3):359–372. DOI: 10.1016/S0165-0173(97)00025-8
68. Jerlhag E, Egencioglu E, Dickson SL, et al. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. *Addict Biol.* 2006;11(1):45–54. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2006.00002.x
69. Jerlhag E, Egencioglu E, Dickson SL, et al. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol.* 2007;12(1):6–16. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2006.00041.x
70. Jerlhag E, Egencioglu E, Dickson SL, et al. Alpha-conotoxin MII-sensitive nicotinic acetylcholine receptors are involved in mediating the ghrelin-induced locomotor stimulation and dopamine overflow in nucleus accumbens. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(7):508–518. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.02.006
71. McCallum SE, Taraschenko OD, Hathaway ER, et al. Effects of 18-methoxycoronaridine on ghrelin-induced increases in sucrose intake and accumbal dopamine overflow in female rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;215(2):247–256. DOI: 10.1007/s00213-010-2132-0
72. Quarta D, Di Francesco C, Melotto S, et al. Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens. *Neurochem Int.* 2009;54(2):89–94. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.006
73. Pfaus JG, Damsma G, Wenkstern D, et al. Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats. *Brain Res.* 1995;693(1–2):21–30. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00679-k
74. Cone JJ, Roitman JD, Roitman MF. Ghrelin regulates phasic dopamine and nucleus accumbens signaling evoked by food-predictive stimuli. *J Neurochem.* 2015;133(6):844–856. DOI: 10.1111/jnc.13080
75. Sombers LA, Beyene M, Carelli RM, et al. Synaptic overflow of dopamine in the nucleus accumbens arises from neuronal activity in the ventral tegmental area. *J Neurosci.* 2009;29(6):1735–1742. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5562-08.2009
76. Surmeier DJ, Ding J, Day M, et al. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):228–235. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.008
77. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(2):73–85. DOI: 10.1038/nrn.2016.165
78. Yang H, de Jong JW, Tak Y, et al. Nucleus Accumbens Subnuclei Regulate Motivated Behavior via Direct Inhibition and Disinhibition of VTA Dopamine Subpopulations. *Neuron.* 2018;97(2):434–449.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.022
79. Branch SY, Goertz RB, Sharpe AL, et al. Food restriction increases glutamate receptor-mediated burst firing of dopamine neurons. *J Neurosci.* 2013;33(34):13861–13872. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5099-12.2013
80. Van der Plasse G, van Zessen R, Luijckendijk MC, et al. Modulation of cue-induced firing of ventral tegmental area dopamine neurons by leptin and ghrelin. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(12):1742–1749. DOI: 10.1038/ijo.2015.131
81. Hung LW, Neuner S, Polepalli JS, et al. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science.* 2017;357(6358):1406–1411. DOI: 10.1126/science.aan4994
82. Morikawa H, Morrisett RA. Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs. *Int Rev Neurobiol.* 2010;91:235–288. DOI: 10.1016/S0074-7742(10)91008-8
83. Koulchitsky S, De Backer B, Quertemont E, et al. Differential effects of cocaine on dopamine neuron firing in awake and anesthetized rats. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(7):1559–1571. DOI: 10.1038/npp.2011.339
84. Creed M, Kaufling J, Fois GR, et al. Cocaine Exposure Enhances the Activity of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons via Calcium-Impermeable NMDARs. *J Neurosci.* 2016;36(42):10759–10768. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1703-16.2016
85. Juarez B, Han MH. Diversity of Dopaminergic Neural Circuits in Response to Drug Exposure. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(10):2424–2446. DOI: 10.1038/npp.2016.32
86. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867
87. Guan XM, Yu H, Palyha OC, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;48(1):23–29. DOI: 10.1016/S0169-328X(97)00071-5
88. Jerlhag E, Egencioglu E, Dickson SL, et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol.* 2011;16(1):82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x
89. Falk S, Lund C, Clemmensen C. Muscarinic receptors in energy homeostasis: Physiology and pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(Suppl 6):66–76. DOI: 10.1111/bcpt.13311
90. Xiao C, Zhou CY, Jiang JH, et al. Neural circuits and nicotinic acetylcholine receptors mediate the cholinergic regulation of midbrain dopaminergic neurons and nicotine dependence. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(1):1–9. DOI: 10.1038/s41401-019-0299-4
91. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012;76(1):116–129. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.036
92. Eglén RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2006;26(3):219–233. DOI: 10.1111/j.1474-8673.2006.00368.x
93. Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, et al. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2018;136(Pt C):362–373. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.018
94. Gronier B, Rasmussen K. Activation of midbrain presumed dopaminergic neurones by muscarinic cholinergic receptors: an *in vivo* electrophysiological study in the rat. *Br J Pharmacol.* 1998;124(3):455–464. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701850
95. Dickson SL, Hrabovszky E, Hansson C, et al. Blockade of central nicotine acetylcholine receptor signaling attenuate ghrelin-induced food intake in rodents. *Neuroscience.* 2010;171(4):1180–1186. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.005
96. Jerlhag E, Janson AC, Waters S, et al. Concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats. *PLoS One.* 2012;7(11): e49557. DOI: 10.1371/journal.pone.0049557
97. Lacey MG, Calabresi P, North RA. Muscarine depolarizes rat substantia nigra zona compacta and ventral tegmental neurons *in vitro* through M1-like receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;253(1):395–400.

98. Westerink BH, Enrico P, Feimann J, et al. The pharmacology of mesocortical dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and prefrontal cortex of the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(1):143–154.
99. Miller AD, Blaha CD. Midbrain muscarinic receptor mechanisms underlying regulation of mesoaccumbens and nigrostriatal dopaminergic transmission in the rat. *Eur J Neurosci*. 2005;21(7):1837–1846. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04017.x
100. Sharf R, McKelvey J, Ranaldi R. Blockade of muscarinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area prevents acquisition of food-rewarded operant responding in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186(1):113–121. DOI: 10.1007/s00213-006-0352-0
101. Rada PV, Mark GP, Yeomans JJ, et al. Acetylcholine release in ventral tegmental area by hypothalamic self-stimulation, eating, and drinking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;65(3):375–379. DOI: 10.1016/s0091-3057(99)00218-x
102. Yeomans JS, Kofman O, McFarlane V. Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Brain Res*. 1985;329(1–2):19–26. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90508-6
103. Kofman O, Yeomans JS. Cholinergic antagonists in ventral tegmentum elevate thresholds for lateral hypothalamic and brainstem self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31(3):547–559. DOI: 10.1016/0091-3057(88)90229-8
104. Ikemoto S, Panksepp J. Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav Neurosci*. 1996;110(2):331–345. DOI: 10.1037//0735-7044.110.2.331
105. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(3):171–181. DOI: 10.1038/nrn2092
106. Mieda M, Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system. *Prog Brain Res*. 2012;198:5–14. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00002-1
107. Barson JR, Leibowitz SF. Orexin/Hypocretin System: Role in Food and Drug Overconsumption. *Int Rev Neurobiol*. 2017;136:199–237. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.06.006
108. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Front Neurosci*. 2020;14:691. DOI: 10.3389/fnins.2020.00691
109. Barson JR, Morganstern I, Leibowitz SF. Complementary roles of orexin and melanin-concentrating hormone in feeding behavior. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:983964. DOI: 10.1155/2013/983964
110. Milbank E, López M. Orexins/Hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:830. DOI: 10.3389/fendo.2019.00830
111. Kim HY, Hong E, Kim JI, et al. Solution structure of human orexin-A: regulator of appetite and wakefulness. *J Biochem Mol Biol*. 2004;37(5):565–573. DOI: 10.5483/bmbrep.2004.37.5.565
112. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, et al. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett*. 1998;438(1–2):71–75. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01266-6
113. Hervieu GJ, Cluderay JE, Harrison DC, et al. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord. *Neuroscience*. 2001;103(3):777–797. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00033-1
114. Cluderay JE, Harrison DC, Hervieu GJ. Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):131–144. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00357-3
115. Chou TC, Lee CE, Lu J, et al. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci*. 2001;21(19):RC168. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-19-j0003.2001
116. Li Y, van den Pol AN. Differential target-dependent actions of coexpressed inhibitory dynorphin and excitatory hypocretin/orexin neuropeptides. *J Neurosci*. 2006;26(50):13037–13047. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3380-06.2006
117. Chen J, Zhang R, Chen X, et al. Heterodimerization of human orexin receptor 1 and kappa opioid receptor promotes protein kinase A/cAMP-response element binding protein signaling via a Gas-mediated mechanism. *Cell Signal*. 2015;27(7):1426–1438. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.03.027
118. Wang C, Wang Q, Ji B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:220. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00220
119. Tyree SM, Borniger JC, de Lecea L. Hypocretin as a Hub for Arousal and Motivation. *Front Neurol*. 2018;9:413. DOI: 10.3389/fneur.2018.00413
120. Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci*. 2004;24(50):11439–11448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004
121. Toshinai K, Date Y, Murakami N, et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*. 2003;144(4):1506–1512. DOI: 10.1210/en.2002-220788
122. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*. 2003;38(5):701–713. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00331-3
123. So M, Hashimoto H, Saito R, et al. Inhibition of ghrelin-induced feeding in rats by pretreatment with a novel dual orexin receptor antagonist. *J Physiol Sci*. 2018;68(2):129–136. DOI: 10.1007/s12576-016-0517-5
124. Macneil DJ. The role of melanin-concentrating hormone and its receptors in energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:49. DOI: 10.3389/fendo.2013.00049
125. Konadhode RR, Pelluru D, Shiromani PJ. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep. *Front Syst Neurosci*. 2015;8:244. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00244
126. Van den Pol AN, Acuna-Goycolea C, Clark KR, et al. Physiological properties of hypothalamic MCH neurons identified with selective expression of reporter gene after recombinant virus infection. *Neuron*. 2004;42(4):635–652. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00251-x
127. Rao Y, Lu M, Ge F, et al. Regulation of synaptic efficacy in hypocretin/orexin-containing neurons by melanin concentrating hormone in the lateral hypothalamus. *J Neurosci*. 2008;28(37):9101–9110. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1766-08.2008
128. Korotkova TM, Sergeeva OA, Eriksson KS, et al. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci*. 2003;23(1):7–11. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00007.2003
129. Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, et al. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. *Prog Brain Res*. 2012;198:79–121. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00007-0
130. Doane DF, Lawson MA, Meade JR, et al. Orexin-induced feeding requires NMDA receptor activation in the perifornical region of the lateral hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(3):R1022–R1026. DOI: 10.1152/ajpregu.00282.2007
131. Borgland SL, Chang SJ, Bowers MS, et al. Orexin A/hypocretin-1 selectively promotes motivation for positive reinforcers. *J Neurosci*. 2009;29(36):11215–11225. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6096-08.2009
132. Anand Bk, Brobeck Jr. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1951;77(2):323–324. DOI: 10.3181/00379727-77-18766

133. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573–585. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80949-6
134. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res*. 1999;842(2):473–477. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01824-7
135. Thorpe AJ, Mullett MA, Wang C, et al. Peptides that regulate food intake: regional, metabolic, and circadian specificity of lateral hypothalamic orexin A feeding stimulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(6): R1409–R1417. DOI: 10.1152/ajpregu.00344.2002
136. Thorpe AJ, Kotz CM. Orexin A in the nucleus accumbens stimulates feeding and locomotor activity. *Brain Res*. 2005;1050(1–2): 156–162. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.05.045
137. Thorpe AJ, Teske JA, Kotz CM. Orexin A-induced feeding is augmented by caloric challenge. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(2): R367–R372. DOI: 10.1152/ajpregu.00737.2004
138. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:429–458. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.429
139. Funato H, Tsai AL, Willie JT, et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metab*. 2009;9(1):64–76. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.010
140. Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):719–731. DOI: 10.1038/nrn3837
141. Haynes AC, Jackson B, Chapman H, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. *Regul Pept*. 2000;96(1–2):45–51. DOI: 10.1016/S0167-0115(00)00199-3
142. Yamada H, Okumura T, Motomura W, et al. Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267(2):527–531. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1998
143. Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions. *Neurosci Lett*. 2005;380(3):239–242. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.01.046
144. Cole S, Mayer HS, Petrovich GD. Orexin/Hypocretin-1 Receptor Antagonism Selectively Reduces Cue-Induced Feeding in Sated Rats and Recruits Medial Prefrontal Cortex and Thalamus. *Sci Rep*. 2015;5:16143. DOI: 10.1038/srep16143
145. Rodgers RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci*. 2001;13(7):1444–1452. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x
146. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030
147. Thorpe AJ, Cleary JP, Levine AS, et al. Centrally administered orexin A increases motivation for sweet pellets in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182(1):75–83. DOI: 10.1007/s00213-005-0040-5
148. Choi DL, Davis JF, Fitzgerald ME, et al. The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats. *Neuroscience*. 2010;167(1):11–20. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.002
149. Kurose T, Ueta Y, Yamamoto Y, et al. Effects of restricted feeding on the activity of hypothalamic Orexin (OX)-A containing neurons and OX2 receptor mRNA level in the paraventricular nucleus of rats. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):145–151. DOI: 10.1016/S0167-0115(01)00340-8
150. Brown JA, Bugescu R, Mayer TA, et al. Loss of Action via Neurotensin-Leptin Receptor Neurons Disrupts Leptin and Ghrelin-Mediated Control of Energy Balance. *Endocrinology*. 2017;158(5): 1271–1288. DOI: 10.1210/en.2017-00122
151. Zheng H, Patterson LM, Berthoud HR. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2007;27(41):11075–11082. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3542-07.2007
152. Petrovich GD, Hobin MP, Reppucci CJ. Selective Fos induction in hypothalamic orexin/hypocretin, but not melanin-concentrating hormone neurons, by a learned food-cue that stimulates feeding in sated rats. *Neuroscience*. 2012;224:70–80. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.036
153. Di Sebastiano AR, Wilson-Pérez HE, Lehman MN, Coolen LM. Lesions of orexin neurons block conditioned place preference for sexual behavior in male rats. *Horm Behav*. 2011;59(1):1–8. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.09.006
154. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*. 2005;437(7058):556–559. DOI: 10.1038/nature04071
155. Nair SG, Golden SA, Shaham Y. Differential effects of the hypocretin 1 receptor antagonist SB334867 on high-fat food self-administration and reinstatement of food seeking in rats. *Br J Pharmacol*. 2008;154(2):406–416. DOI: 10.1038/bjp.2008.3
156. Sharf R, Sarhan M, Brayton CE, et al. Orexin signaling via the orexin 1 receptor mediates operant responding for food reinforcement. *Biol Psychiatry*. 2010;67(8):753–760. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.035
157. Josselyn SA, Beninger RJ. Neuropeptide Y: intraaccumbens injections produce a place preference that is blocked by cis-flupenthixol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;46(3):543–552. DOI: 10.1016/0091-3057(93)90542-2
158. Skibicka KP, Shirazi RH, Hansson C, et al. Ghrelin interacts with neuropeptide Y Y1 and opioid receptors to increase food reward. *Endocrinology*. 2012;153(3):1194–1205. DOI: 10.1210/en.2011-1606
159. Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70(5):306–316. DOI: 10.1159/000054491
160. Hashiguchi H, Sheng Z, et al. Direct versus indirect actions of ghrelin on hypothalamic NPY neurons. *PLoS One*. 2017;12(9): e0184261. DOI: 10.1371/journal.pone.0184261
161. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(11):1047–1049. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00584.x
162. Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2002;325(1):47–51. DOI: 10.1016/S0304-3940(02)00241-0
163. Verhulst PJ, Janssen S, Tack J, et al. Role of the AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway in the orexigenic effects of endogenous ghrelin. *Regul Pept*. 2012;173(1–3):27–35. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.09.001
164. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–198. DOI: 10.1038/35051587
165. Fu LY, Acuna-Goycolea C, van den Pol AN. Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by multiple presynaptic and postsynaptic

- mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system. *J Neurosci.* 2004;24(40):8741–8751. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2268-04.2004
- 166.** Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661–671. DOI: 10.1038/35007534
- 167.** van den Pol AN. Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. *Neuron.* 2003;40(6):1059–1061. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00809-2
- 168.** Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron.* 2002;36(2):199–211. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00969-8
- 169.** Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, et al. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron.* 1999;24(1):155–163. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80829-6
- 170.** Shimizu N, Oomura Y, Plata-Salamán CR, et al. Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Res.* 1987;416(1):153–156. DOI: 10.1016/0006-8993(87)91508-3
- 171.** King BM. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 2006;87(2):221–244. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.10.007
- 172.** Yousefvand S, Hamidi F. The role of ventromedial hypothalamus receptors in the central regulation of food intake. *Int J Pept Res Ther.* 2021;27:689–702. DOI: 10.1007/s10989-020-10120-9
- 173.** Cabral A, Fernandez G, Perello M. Analysis of brain nuclei accessible to ghrelin present in the cerebrospinal fluid. *Neuroscience.* 2013;253:406–415. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.008/
- 174.** Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW. Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J Comp Neurol.* 1994;348(1):41–79. DOI: 10.1002/cne.903480103
- 175.** Faber CL, Matsen ME, Velasco KR, et al. Distinct Neuronal Projections from the Hypothalamic Ventromedial Nucleus Mediate Glycemic and Behavioral Effects. *Diabetes.* 2018;67(12):2518–2529. DOI: 10.2337/db18-0380
- 176.** Lo L, Yao S, Kim DW, et al. Connectional architecture of a mouse hypothalamic circuit node controlling social behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(15):7503–7512. DOI: 10.1073/pnas.1817503116
- 177.** Iigaya K, Minoura Y, Onimaru H, et al. Effects of Feeding-Related Peptides on Neuronal Oscillation in the Ventromedial Hypothalamus. *J Clin Med.* 2019;8(3):292. DOI: 10.3390/jcm8030292
- 178.** López M, Lage R, Saha AK, et al. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab.* 2008;7(5):389–399. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.006
- 179.** Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature.* 2004;428(6982):569–574. DOI: 10.1038/nature02440
- 180.** Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol.* 2006;574(Pt 1):73–83. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.113217
- 181.** Andrews ZB, Liu ZW, Wallingford N, et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. *Nature.* 2008;454(7206):846–851. DOI: 10.1038/nature07181
- 182.** Mera P, Mir JF, Fabriàs G, et al. Long-term increased carnitine palmitoyltransferase 1A expression in ventromedial hypothalamus causes hyperphagia and alters the hypothalamic lipidomic profile. *PLoS One.* 2014;9(5): e97195. DOI: 10.1371/journal.pone.0097195
- 183.** Rau AR, Hentges ST. Energy state alters regulation of pro-opiomelanocortin neurons by glutamatergic ventromedial hypothalamus neurons: pre- and postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol.* 2021;125(3):720–730. DOI: 10.1152/jn.00359.2020
- 184.** Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med.* 1999;5(9):1066–1070. DOI: 10.1038/12506
- 185.** Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci.* 2011;14(3):351–355. DOI: 10.1038/nn.2739
- 186.** Zhan C, Zhou J, Feng Q, et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci.* 2013;33(8):3624–3632. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013
- 187.** Getting SJ. Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2006;111(1):1–15. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.06.022
- 188.** Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol.* 2019;241(1): R1–R33. DOI: 10.1530/JOE-18-0596
- 189.** Ellacott KL, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1265–1274. DOI: 10.1098/rstb.2006.1861
- 190.** Tao YX, Huang H, Wang ZQ, et al. Constitutive activity of neural melanocortin receptors. *Methods Enzymol.* 2010;484:267–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-381298-8.00014-9
- 191.** Kleinau G, Heyder NA, Tao YX, et al. Structural Complexity and Plasticity of Signaling Regulation at the Melanocortin-4 Receptor. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5728. DOI: 10.3390/ijms21165728
- 192.** Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997;88(1):131–141. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81865-6
- 193.** Fan W, Boston BA, Kesterson RA, et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature.* 1997;385(6612):165–168. DOI: 10.1038/385165a0
- 194.** Balthasar N, Dalgard LT, Lee CE, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell.* 2005;123(3):493–505. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.035
- 195.** Roseberry AG. Altered feeding and body weight following melanocortin administration to the ventral tegmental area in adult rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;226(1):25–34. DOI: 10.1007/s00213-012-2879-6
- 196.** Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):571–578. DOI: 10.1038/nn1455
- 197.** Derkach KV, Romanova IV, Shpakov AO. Functional interaction between the dopamine and melanocortin systems in the brain. *Russian Journal of Physiology.* 2016;102(12):1393–1405.
- 198.** Micioni Di Bonaventura E, Botticelli L, Tomassoni D, et al. The Melanocortin System behind the Dysfunctional Eating Behaviors. *Nutrients.* 2020;12(11):3502. DOI: 10.3390/nu12113502
- 199.** Roselli-Rehfuß L, Mountjoy KG, Robbins LS, et al. Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(19):8856–8860. DOI: 10.1073/pnas.90.19.8856
- 200.** Liu H, Kishi T, Roseberry AG, et al. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocor-

- tin-4 receptor promoter. *J Neurosci.* 2003;23(18):7143–7154. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-07143.2003
- 201.** Bagnol D, Lu XY, Kaelin CB, et al. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *J Neurosci.* 1999;19(18): RC26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-18-j0004.1999
- 202.** King CM, Hentges ST. Relative number and distribution of murine hypothalamic proopiomelanocortin neurons innervating distinct target sites. *PLoS One.* 2011;6(10): e25864. DOI: 10.1371/journal.pone.0025864
- 203.** West KS, Lu C, Olson DP, et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone increases the activity of melanocortin-3 receptor-expressing neurons in the ventral tegmental area. *J Physiol.* 2019;597(12):3217–3232. DOI: 10.1113/JP277193
- 204.** Pandit R, Omrani A, Luijendijk MC, et al. Melanocortin 3 Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Increases the Motivation for Food Reward. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(9):2241–2251. DOI: 10.1038/npp.2016.19
- 205.** Pandit R, van der Zwaal EM, Luijendijk MC, et al. Central melanocortins regulate the motivation for sucrose reward. *PLoS One.* 2015;10(3): e0121768. DOI: 10.1371/journal.pone.0121768
- 206.** Torre E, Celis ME. Alpha-MSH injected into the substantia nigra or intraventricularly alters behavior and the striatal dopaminergic activity. *Neurochem Int.* 1986;9(1):85–89. DOI: 10.1016/0197-0186(86)90035-5
- 207.** Torre E, Celis ME. Cholinergic mediation in the ventral tegmental area of alpha-melanotropin induced excessive grooming: changes of the dopamine activity in the nucleus accumbens and caudate putamen. *Life Sci.* 1988;42(17):1651–1657. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90444-4
- 208.** Lindblom J, Opmane B, Mutulis F, et al. The MC4 receptor mediates alpha-MSH induced release of nucleus accumbens dopamine. *Neuroreport.* 2001;12(10):2155–2158. DOI: 10.1097/00001756-200107200-00022
- 209.** Jansone B, Bergstrom L, Svirskis S, et al. Opposite effects of gamma(1)- and gamma(2)-melanocyte stimulating hormone on regulation of the dopaminergic mesolimbic system in rats. *Neurosci Lett.* 2004;361(1–3):68–71. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.006
- 210.** Lindblom J, Kask A, Hägg E, et al. Chronic infusion of a melanocortin receptor agonist modulates dopamine receptor binding in the rat brain. *Pharmacol Res.* 2002;45(2):119–124. DOI: 10.1006/phrs.2001.0913
- 211.** Lippert RN, Ellacott KL, Cone RD. Gender-specific roles for the melanocortin-3 receptor in the regulation of the mesolimbic dopamine system in mice. *Endocrinology.* 2014;155(5):1718–1727. DOI: 10.1210/en.2013-2049
- 212.** Beckers S, Zegers D, de Freitas F, et al. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab.* 2011;103(1):71–75. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.01.007
- 213.** Berthoud HR. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(Suppl 5):197S–200S. DOI: 10.1038/oby.2006.308
- 214.** Maniam J, Morris MJ. The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology.* 2012;63(1):97–110. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.017
- 215.** Mahler SV, Smith RJ, Aston-Jones G. Interactions between VTA orexin and glutamate in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;226(4):687–698. DOI: 10.1007/s00213-012-2681-5
- 216.** Nieh EH, Matthews GA, Allsop SA, et al. Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. *Cell.* 2015;160(3): 528–541. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.003
- 217.** Martel P, Fantino M. Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;53(1):221–226. DOI: 10.1016/0091-3057(95)00187-5
- 218.** Grigson PS. Like drugs for chocolate: separate rewards modulated by common mechanisms? *Physiol Behav.* 2002;76(3):389–395. DOI: 10.1016/s0031-9384(02)00758-8

ОБ АВТОРАХ

***Борис Андреевич Рейхардт**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3371-9161>; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: reihardt@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

AUTHORS' INFO

***Boris A. Reikhardt**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher; address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3371-9161>; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: reihardt@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author