

УДК 616-092.9+612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20161-66>

Научная статья



Уровень мРНК рецепторов орексина второго типа (*ORXR2*) в условиях хронической алкоголизации в структурах мозга крыс

Э.А. Сексте¹, М.И. Айрапетов^{1,2}, С.О. Ереско³, Е.Р. Бычков¹, А.А. Лебедев¹, Г.П. Косякова¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Актуальность. Орексин и его рецепторы вовлечены в механизмы патологического влечения к алкоголю, однако об экспрессии гена *OX2R* в мозге в условиях алкогольной зависимости нет однозначного ответа.

Целью настоящего исследования было определение уровня мРНК *OX2R* в эмоциогенных структурах мозга у крыс в условиях длительной алкоголизации и в период абстиненции.

Материалы и методы. Взрослых самцов крыс Вистар подвергали полунасилованной алкоголизации 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6 мес. Крыс декапитировали после хронической алкоголизации, а также на 1-й и 7-й дни после отмены алкоголя. Образцы структур мозга (префронтальная кора, гиппокамп, вентральная область покрышки) замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C . Определение уровня мРНК *OX2R* производили с помощью метода ПЦР-анализа.

Результаты. Уровень экспрессии гена *ORXR2* достоверно повышался в гиппокампе на 7-й день абстиненции по отношению как к группе интактных животных, так и к группе хронически алкоголизированных крыс. В префронтальной коре и вентральной области покрышки уровень мРНК *OX2R* не изменялся на 1-й и 7-й дни после отмены алкоголя по отношению как к группе алкоголизации, так и к группе интактных животных.

Выводы. Система орексина может представлять новую потенциальную терапевтическую цель для предотвращения рецидива при синдроме отмены алкоголя. Вместе с ранее полученными данными сделано заключение, что антагонисты рецепторов орексина в перспективе могут применяться для снижения патологического влечения к алкоголю.

Ключевые слова: алкогольная зависимость; нейропептиды; орексин; *ORXR2*.

Как цитировать:

Сексте Э.А., Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Косякова Г.П., Шабанов П.Д. Уровень мРНК рецепторов орексина второго типа (*ORXR2*) в условиях хронической алкоголизации в структурах мозга крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 1. С. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20161-66>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20161-66>

Research Article

Level of mRNA of orexin receptors of second type (*ORXR2*) in conditions of chronic alcoholation in structures of the rat brain

Edgard A. Sekste¹, Marat I. Airapetov^{1, 2}, Sergei O. Eresko³, Eugeny R. Bychkov¹, Andrei A. Lebedev¹, Galina P. Kosyakova¹, Petr D. Shabanov¹¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Orexin and its receptors are involved in the mechanisms of pathological craving for alcohol, but there is no unambiguous answer about the expression of the *OX2R* gene in the rat brain under conditions of alcohol addiction.

AIM: The aim of this study was to determine the level of *OX2R* mRNA in brain structures in rats under conditions of prolonged alcoholization and during the period of abstinence.

MATERIALS AND METHODS: Adult male Wistar rats were alcoholized with 15% ethanol as the only source of liquid for 6 months. The rats were decapitated after chronic alcoholization, as well as on the 1st and 7th days of alcohol withdrawal. Samples of brain structures (prefrontal cortex, hippocampus, ventral tegmental area) were frozen in liquid nitrogen and stored at –80°C. Determination of the level of *OX2R* mRNA was carried out using the method of PCR-analysis.

RESULTS: The level of *ORXR2* gene expression significantly increased in the hippocampus on the 7th day of abstinence in relation to the group of intact animals and in relation to the group of chronically alcoholized rats. The level of *OX2R* mRNA in the prefrontal cortex and ventral tegmental area in animal groups of abstinence (1st and 7th days) did not change in relation to both alcohol and the intact animals.

CONCLUSIONS: It is concluded that the orexin brain system may represent a new potential therapeutic target for the prevention of relapse in alcohol withdrawal. Together with the previously obtained data it was concluded that orexin receptor antagonists can be used to reduce the pathological craving for alcohol.

Keywords: alcohol addiction; neuropeptides; orexin; *ORXR2*.

To cite this article:

Sekste EA, Airapetov MI, Eresko SO, Bychkov ER, Lebedev AA, Kosyakova GP, Shabanov PD. Level of mRNA of orexin receptors of second type (*ORXR2*) in conditions of chronic alcoholation in structures of the rat brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):61–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20161-66>

Received: 11.01.2022

Accepted: 24.02.2022

Published: 29.03.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Значительное число исследований подтверждает вклад орексинов в развитие патологического влечения к алкоголю, но особая роль каждого подтипа рецептора остается спорной [1, 10, 12, 23]. Селективные антагонисты рецепторов орексина в исследованиях показывают перспективы их применения для лечения патологического влечения к алкоголю [3, 24]. Орексины были первоначально описаны как модуляторы пищевого поведения в связи с локализацией продуцирующих орексин нейронов в ограниченной области латерального гипоталамуса [22]. Дальнейшие исследования показали участие орексинов в регуляции цикла сон – бодрствование [13], механизмах стресса [6–8] и зависимости [4, 5, 11, 17]. Нейроны, экспрессирующие орексины А и В, посылают свои проекции практически ко всем структурам мозга. Высвобождаясь из нервных волокон, орексины связываются с двумя орексиновыми рецепторами: ORXR1 и ORXR2 [14]. Экспрессия генов рецепторов, как ORXR1, так и ORXR2, наблюдается во всех регионах мозга и на периферии, хотя и с разной плотностью. При этом известно, что *OX2R* экспрессируются в вентральной области покрышки и в гиппокампе [18]. Для *OX2R* характерна гетеродимеризация между двумя вариациями рецептора [25].

Известно, что орексин и его рецепторы вовлечены в механизмы алкогольной абстиненции и патологического влечения к алкоголю [2, 15, 16], однако об экспрессии гена *OX2R* в исследованиях нет однозначного ответа, что и послужило целью исследования.

Цель работы заключалась в определении уровня экспрессии гена *OX2R* в условиях длительной алкоголизации и в период абстиненции в структурах мозга крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы 48 самцов крыс линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали по 8–10 особей в клетке. В экспериментах с хронической алкоголизацией взрослых крыс подвергали полунасиленной алкоголизации 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6 мес. В контрольной группе крысы в качестве источника жидкости получали воду. Взрослых животных декапитировали через 6 мес. после хронической алкоголизации, а также на 1-й и 7-й дни после отмены алкоголя. Образцы необходимых структур мозга (префронтальная кора, гиппокамп, вентральная область покрышки) немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили методом обратной

транскрипции в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы, Promega, США); мультиплексную ПЦР с детекцией — в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green, ROX, смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезированных в компании «Beagle» (Россия).

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ GraphPadPrizm v.4, SPSS SigmaStat 3,0 и Minitab 14. Использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *ORXR2* достоверно увеличился в гиппокампе на 7-й день абстиненции по отношению как к группе интактных животных, так и к группе хронически алкоголизованных крыс. В области префронтальной коры и вентральной области покрышки (VTA) уровень мРНК *OX2R* на 1-й и 7-й день как в группе хронической алкоголизации, так и в группе интактных животных не изменялся см. рисунок.

В литературе имеются краткие сведения о функциях и дисрегуляции рецепторов орексина в гиппокампе, однако известно, что оба типа рецепторов здесь присутствуют, хотя и с разной плотностью [18]. *OX2R* обнаружены в CA1- и CA3-зоне гиппокампа [15]. Исследования показывают, что *OX2R* в области CA1 гиппокампа участвуют в развитии условного предпочтения места морфина. При этом блокада *OX2R* может снизить активность его рецепторов, что подразумевает вероятность рассмотрения антагониста *OX2R* как благоприятного терапевтического агента для подавления поведения, связанного с наркотиками [21].

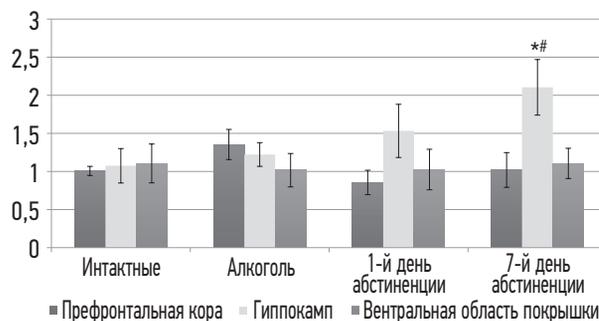


Рис. 1. Влияние алкоголизации и отмены алкоголя на уровень экспрессии гена *ORXR2* в структурах мозга крыс. * $p < 0,05$ по отношению к группе интактных животных; # $p < 0,05$ по отношению к группе алкоголизованных крыс. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *ORXR2*

Результаты показали, что введение антагонистов SB334867 и TCSOX229 для OX1R и OX2R соответственно в CA1 гиппокампа ослабляет развитие условного предпочтения места, вызванного химической стимуляцией латерального гипоталамуса. Однако у животных это снижение было более значительным при использовании антагониста OX1R, чем при введении антагониста OX2R [9, 20].

Известно, что в гиппокампе находятся гены, которые играют роль в развитии алкогольной зависимости, активность которых изменяется при систематическом потреблении алкоголя. Идентифицировано более 600 таких генов, активность которых различается между алкоголиками и группой контроля. К таким генам относятся: *FKBP5*, *UGT8*, переносчик мочевины (*SLC14A1*), транспортер цинка (*SLC39A10*), рецептор интерлейкина-1 первого типа (*IL1R1*), *TXNIP*, гены глюкокортикоидных рецепторов, гены рецепторов грелина, кортиколиберина [12, 19]. Более 20 генов были исследованы на моделях хронической алкогольной зависимости, в результате получены данные об изменении активности генов при алкоголизме. В связи с этим интерес к изучению функциональной активности генов растет [19].

Система орексина представляет новую потенциальную терапевтическую цель для предотвращения рецидива при синдроме отмены алкоголя. Антагонисты рецепторов орексина в перспективе могут применяться для снижения патологического влечения к алкоголю [14, 15].

Разнообразные антагонисты OX2R демонстрировали снижение уровня потребления этанола и снижение условного предпочтения места этанола [7]. В соответствии с доклиническими данными, недавние исследования выявили у пациентов, страдающих алкоголизмом, некоторую корреляцию между уровнем концентрации орексина в плазме крови и уровнем тяги к алкоголю, предполагая роль орексинов в дисрегуляции молекулярно-генетических механизмов, которая появляется на этих этапах [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., и др. Хроническая алкоголизация приводит к изменению уровня мРНК рецептора орексина первого типа (OX1R) в эмоциогенных структурах мозга крыс // Биомедицинская химия. 2018. Т. 64, № 5. С. 451–454. DOI: 10.18097/PBMC20186405451
2. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., и др. Уровень мРНК рецепторов орексина первого типа (OX1R) в эмоциогенных структурах мозга крыс при их хронической алкоголизации // Вопросы наркологии. 2018. № 8. С. 18–25.
3. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Смирнов А.А., и др. Участие нейропептида орексина А в механизмах подкрепления, активиро-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение роли нейропептидов в формировании аддиктивных состояний и возможность использования фармакологических препаратов на их основе в терапии наркотической и алкогольной зависимости является одним из актуальных направлений медико-биологических исследований. Известно, что система орексина участвует в механизмах алкогольной зависимости, способствуя активации систем, направленных на поиск алкоголя в период абстиненции [16], но особая роль каждого подтипа рецептора остается до сих пор спорной [14]. В нашем исследовании уровень экспрессии гена *ORXR2* достоверно увеличился в гиппокампе на 7-й день абстиненции по отношению как к группе интактных животных, так и к группе хронически алкоголизованных крыс. Таким образом, система орексина может представлять новую потенциальную терапевтическую цель для предотвращения рецидива при синдроме отмены алкоголя. Вместе с ранее полученными данными можно сделать вывод, что антагонисты рецепторов орексина в перспективе могут применяться для снижения патологического влечения к алкоголю.

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.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ 10 от 12.10.2020).

емых психостимуляторами // Наркология. 2015. Т. 14, № 2(158). С. 12–18.

4. Тиссен И.Ю., Виноградов П.М., Хохлов П.П., и др. Роль орексиновой системы в механизмах условного предпочтения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13, № S1. С. 166–167.

5. Тиссен И.Ю., Виноградов П.М., Хохлов П.П., и др. Участие орексина в организации эмоционального и исследовательского поведения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13, № S1. С. 168–169.

6. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсив-

ное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 34–42. DOI: 10.17816/RCF16134-42

7. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Орексины и подкрепляющие системы мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 5–18. DOI:10.17816/RCF1745-18

8. Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Содержание орексина А в структурах головного мозга крыс коррелирует с паттернами поведения у стрессированных крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 4. С. 45–48. DOI: 10.17816/RCF16445-48

9. Шабанов П.Д., Азаренко С.В., Морозов В.И., и др. Тормозящие эффекты антагонистов орексина на подкрепляющие свойства фенамина при самостимуляции мозга и выработке условного предпочтения места у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 57–64. DOI: 10.17816/RCF17457-64

10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Азаренко С.В. Взаимодействие дофаминергических и орексиновых механизмов безусловно- и условного подкрепления // Вопросы наркологии. 2020. № 3(186). С. 53–66. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_3_53

11. Шумилов Е.Г., Лебедев А.А., Букин А.А., и др. Орексины системы расширенной миндалины при введении в ядро ложа конечной полоски действуют на подкрепляющие свойства аддиктивных средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13, № S1. С. 203–204.

12. Airapetov M.I., Sekste E.A., Eresko S.O., et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OX1R) in emotiogenic structures of the rat brain // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2019. Vol. 13, No. 1. P. 93–96. DOI: 10.1134/S1990750819010025

13. de Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms // Prog Brain Res. 2012. Vol. 198. P. 15–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3

14. Díaz F.B., López R.M. Orexin receptors as therapeutic targets for addiction and anxiety disorders. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra, 2016. 428 p.

15. Haghparast A., Shafiei I., Alizadeh A.M., et al. Blockade of the orexin receptors in the CA1 region of hippocampus decreased the lateral hypothalamic-induced antinociceptive responses in the model of orofacial formalin test in the rats // Peptides. 2018. Vol. 99. P. 217–222. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.10.006

16. Lawrence A.J., Michael S.C., Hong-Ju Y., et al. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats // Br J Pharmacol. 2006. Vol. 148, No. 6. P. 752–759. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706789

17. Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S., et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // Research Results in Pharmacology. 2020. Vol. 6, No. 1. P. 81–91 DOI: 10.3897/rrpharmacology6.52180

18. Marcus N., Aschkenasi C.G., Lee C.E., et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain // J Comp Neurol. 2001. Vol. 435, No. 1. P. 6–25. DOI: 10.1002/cne.1190

19. Matsumoto I. Proteomics approach in the study of the pathophysiology of alcohol-related brain damage // Alcohol Alcohol. 2009. Vol. 44, No. 2. P. 171–176. DOI: 10.1093/alcalc/agn104

20. Rashidy-Pour A., Moradi M., Fatahi Z., et al. Role of intra-hippocampal orexin 1 and orexin 2 receptors in conditioned place preference induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus // Behav Brain Res. 2015. Vol. 279. P. 106–111. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.10.051

21. Sadeghi B., Ezzatpanah S., Haghparast B., et al. Effects of dorsal hippocampal orexin-2 receptor antagonism on the acquisition, expression, and extinction of morphine-induced place preference in rats // Psychopharmacology (Berl). 2016. Vol. 233, No. 12. P. 2329–2341. DOI: 10.1007/s00213-016-4280-3

22. 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

23. Sharf R., Maysa S., Ralph J., et al. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction // Brain Res. 2010. Vol. 1314. P. 30–138. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.028

24. Tissen I., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P., et al. Orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference // European Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 25, Suppl 2. P. S269–S270. DOI: 10.1016/S0924-977X(15)30313-8

25. 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

REFERENCES

- Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OX1R) in emotiogenic structures of the rat brain. *Biomed Khimiya*. 2018;64(5):451–454. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20186405451
- Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Orexin receptor type 1 (OX1R) mRNA level in emotiogenic structures of the brain under chronic alcoholization. *Journal of Addiction Problems*. 2018;(8):18–25. (In Russ.)
- Lebedev AA, Shumilov EG, Smirnov AA, et al. Neuropeptide orexin A participates in psychostimulant-induced mechanisms of reinforcement. *Narcology*. 2015;14(2(158)):12–18. (In Russ.)
- Thyssen IYu, Vinogradov PM, Khokhlov PP, et al. The role of the orexin system in the mechanisms of conditional preference. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;139(S1):166–167 (In Russ.)
- Thyssen IYu, Vinogradov PM, Khokhlov PP, et al. Involvement of orexin in the organization of emotional and exploratory behavior. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):168–169. (In Russ.)
- Thyssen IYu, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):34–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16134-42
- Thyssen IYu, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Orexins and the brain reinforcing systems. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):5–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1745-18
- Khokhlov PP, Thyssen IYu, Lebedev AA, et al. Orexin A content in rat brain structures correlates with behavioral patterns in stressed rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):45–48. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16445-48
- Shabanov PD, Azarenko SV, Morozov VI, et al. Inhibitory effects of orexin antagonists on the reinforcing properties of phenamine in brain self-stimulation and conditional site preference in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4): 57–64. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF17457-64

10. Shabanov PD, Lebedev AA, Azarenko SV. Interaction of dopaminergic and orexin mechanisms of unconditioned and conditioned reinforcement. *Journal of Addiction Problems*. 2020;3(186):53–66. (In Russ.) DOI: 10.47877/0234-0623_2020_3_53
11. Shumilov EG, Lebedev AA, Bukinich AA, et al. Orexins of the enlarged amygdala, when injected into the core of the bed of the final strip, act on the reinforcing properties of addictive drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(S1):203–204. (In Russ.)
12. Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OX1R) in emotogenic structures of the rat brain. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomed Khim*. 2019;13(1):93–96. DOI: 10.1134/S1990750819010025
13. de Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:15–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3
14. Díaz FB, López RM. Orexin receptors as therapeutic targets for addiction and anxiety disorders. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra; 2016. 428 p.
15. Haghparast A, Shafiei I, Alizadeh AM, et al. Blockade of the orexin receptors in the CA1 region of hippocampus decreased the lateral hypothalamic-induced antinociceptive responses in the model of orofacial formalin test in the rats. *Peptides*. 2018;99:217–222. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.10.006
16. Lawrence AJ, Michael SC, Hong-Ju Y, et al. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol*. 2006;148(6):752–759. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706789
17. Lebedev AA, Bessolova YuN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. DOI: 10.3897/rpharmacology6.52180
18. Marcus N, Aschkenasi CG, Lee CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2001;435(1):6–25. DOI: 10.1002/cne.1190
19. Matsumoto I. Proteomics approach in the study of the pathophysiology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 2009;44:171–176. DOI: 10.1093/alcalc/agn104
20. Rashidy-Pour A, Moradi M, Fatahi Z, et al. Role of intra-hippocampal orexin 1 and orexin 2 receptors in conditioned place preference induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus. *Behav Brain Res*. 2015;279:106–111. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.10.051
21. Sadeghi B, Ezzatpanah S, Haghparast B, et al. Effects of dorsal hippocampal orexin-2 receptor antagonism on the acquisition, expression, and extinction of morphine-induced place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(12):2329–2341. DOI: 10.1007/s00213-016-4280-3
22. 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
23. Sharf R, Maysa S, Ralph J, et al. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Res*. 2010;1314:130–138. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.028
24. Tissen I, Vinogradov PM, Khokhlov PP, et al. Orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(Suppl 2):269–270. DOI: 10.1016/S0924-977X(15)30313-8
25. 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

ОБ АВТОРАХ

*Эдгар Артурович Сексте, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9753-8303>; e-mail: sekste_edgar@mail.ru

Марат Игоревич Айрапетов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-9069>; e-Library SPIN: 5982-4075; e-mail: interleukin1b@gmail.com

Сергей Олегович Ереско, аспирант; e-mail: erescko.sergei@yandex.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Галина Павловна Косякова, канд. биол. наук, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7211-7839>; e-mail: galkos1@mail.ru

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

AUTHORS' INFO

*Edgard A. Sekste, Cand. Sci. (Biol.), Researcher; address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9753-8303>; e-mail: sekste_edgar@mail.ru

Marat I. Airapetov, Cand. Sci. Med. (Pharmacology), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-9069>; e-Library SPIN: 5982-4075; e-mail: interleukin1b@gmail.com

Sergei O. Eresko, Postgraduate student; e-mail: erescko.sergei@yandex.ru

Eugeny R. Bychkov, Cand. Sci. Med. (Pathophysiology), Head of the Lab; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Galina P. Kosyakova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7211-7839>; e-mail: galkos1@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author