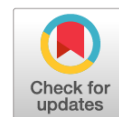


УДК 616.092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203229-254>

Научная статья



## Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть 2. Взаимодействие грелина с гормонами, нейропептидами и другими эндогенными лигандами

Б.А. Рейхардт, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Гормон голода, грелин, вырабатывается не только в ответ на недостаток пищи, но и выделяется при различных видах стресса. В последние годы подъем уровня грелина стал рассматриваться как неотъемлемый компонент стресс-реакции. Обзор посвящен грелин-зависимым механизмам, обеспечивающим реципрокное взаимодействие между осью гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников и дофаминергической системой вознаграждения. Рассматриваются прямые и обратные связи между стресс-реализующей системой паравентрикулярного ядра, нейросетями латерального гипоталамуса и дугообразного ядра (образующие центры голода/насыщения), и мезолимбической системой награды. Обсуждается роль периферических гормонов сытости и глюкокортикоидов в регуляции мотивации и подкрепления, а также участие эндогенных опиоидных и эндоканнабиноидных рецепторов в «обучении» дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и гиппокампа.

**Ключевые слова:** грелин; мотивация; стресс; дофамин; кортикотропин-рилизинг-гормон; кортизол; орексин; нейропептид Y; эндогенные опиоиды; эндоканнабиноиды.

### Как цитировать:

Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть 2. Взаимодействие грелина с гормонами, нейропептидами и другими эндогенными лигандами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 3. С. 229–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203229-254>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203229-254>  
Research Article

# Ghrelin mechanisms of food reward.

## Part 2. Interaction of ghrelin with hormones, neuropeptides and other endogenous ligands

Boris A. Reikhardt, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

The hunger hormone, ghrelin, is produced not only in response to food deprivation, but is also released during various types of stress. In recent years, the rise in ghrelin levels has come to be seen as an essential component of the stress response. The review is devoted to ghrelin-dependent mechanisms providing reciprocal interaction between the hypothalamus–pituitary–adrenal cortex axis and the dopaminergic reward system. Direct and feedback links between the stress-realizing system of the paraventricular nucleus, the neural networks of the lateral hypothalamus and the arcuate nucleus (which form the centers of hunger/satiation), and the mesolimbic reward system are considered. The role of peripheral satiety hormones and glucocorticoids in the regulation of motivation and reinforcement is discussed, as well as the involvement of endogenous opioid and endocannabinoid receptors in the “learning” of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and the hippocampus.

**Keywords:** ghrelin; motivation; stress; dopamine; corticotropin-releasing hormone; cortisol; orexin; neuropeptide Y; endogenous opioids; endocannabinoids.

### To cite this article:

Reikhardt BA, Shabanov PD. Ghrelin mechanisms of food reward. Part 2. Interaction of ghrelin with hormones, neuropeptides and other endogenous ligands. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(3):229–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203229-254>

Received: 28.07.2022

Accepted: 17.08.2022

Published: 30.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Гормон голода, грелин, вырабатывается в желудочно-кишечном тракте многих классов животных (птиц, рыб, млекопитающих) и оказывает многостороннее действие в периферических тканях и головном мозге. Предполагается, что грелин появился в процессе эволюции нервной системы, позволяющей предотвращать дефицит питательных веществ посредством поведенческих актов. Широкое распространение рецепторов грелина в различных структурах головного мозга млекопитающих свидетельствует о важной роли грелина в механизмах высшей нервной деятельности. В обзоре рассматривается связь грелина с ключевыми нейросетями мозга и периферическими гормонами, регулирующими тревогу и чувство голода/насыщения, взаимодействие которых определяет силу мотивации к поиску пищевого или более мощного вознаграждения, каким являются переизбыток, сладкая и жирная пища, алкоголь и психостимуляторы. Представлялись также интересные механизмы «обучения и памяти» дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области и гиппокампа, адаптирующие мозг к алгоритмам поиска пищи или непищевых стимулов вознаграждения, нарушение которых приводит к ангедонии, депрессии, немотивированной агрессии, поиску экстрима, игромании и другим нарушениям социально-ориентированного поведения.

### Грелин — компонент системного стресс-ответа

Повышение уровня циркулирующего грелина наблюдается при различных видах стресса [1]. Например, повышение экспрессии прогрелина в желудке и подъем уровня ацил-грелина в плазме крови происходит при реакции грызунов на стресс защемления хвоста и стресс избегания воды [2, 3]. Увеличение плазменного грелина также происходит у грызунов, подвергшихся стрессу от воздействия постоянно затопляемой клетки или холодной окружающей среды [4–7]. Процедура хронического социального стресса, при которой мышей-самцов подвергают повторным сеансам социального подчинения со стороны более старшего и более крупного агрессора, приводит к устойчивому повышению уровня грелина в плазме крови [4, 5, 8]. Точно так же воздействие на мышей 14-дневного непредсказуемого стресса повышает уровень грелина в плазме [9]. У людей, подвергшихся острому психосоциальному стрессу, так же наблюдается повышенный уровень грелина в плазме крови [10, 11]. Предполагается, что стресс-индуцированное повышение циркулирующего грелина может быть связано с симпатoadреналовой реакцией [12–14].

Исследования последнего десятилетия показали, что подъем уровня грелина в плазме крови представляет ответную реакцию на различные виды стресса, и в частности, на стресс пищевой депривации [4, 5]. На важную роль рецептора, усиливающего секрецию гормона роста

(GHSR — growth hormone secretagogue receptor/ghrelin receptor), в реализации стресс-ответа указывают и результаты мутационного анализа. Так, стресс-индуцированное поведение, питание и метаболизм существенно отличались у мышей дикого типа от мышей с деpleцией *Ghsr* [9].

### Грелин и стресс-реализующая система

Гипоталамогипофизарно-надпочечниковая ось (HPA — hypothalamic pituitary adrenal axis) играет ключевую роль в генерации стресс-ответа. Стресс-реализующая система берет начало от паравентрикулярного ядра (PVN — paraventricular nucleus of hypothalamus) гипоталамуса, нейроны которого вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH — corticotropin-releasing hormone) в ответ на сигналы от внутренних и внешних сенсоров. В области срединного возвышения CRH попадает в портальную систему гипофиза и стимулирует выработку адренотропного гормона (ACTH — adrenocorticotrophic hormone), который повышает продукцию кортизола/кортикостерона (Cort — cortisol/corticosterone) надпочечниками. В свою очередь, Cort осуществляет отрицательный фидбек в отношении CRH.

PVN непосредственно контактирует с третьим желудочком мозга, где монослой эпендимных клеток не имеет плотных соединений. Благодаря этому в межклеточное пространство мозга могут свободно диффундировать молекулы, присутствующие в спинномозговой жидкости [15]. К таким молекулам относится грелин, который оказывает комплексное воздействие на работу CRH-продуцирующих нейронов (CRH-нейронов) PVN и HPA-оси в целом.

Грелин стимулирует HPA-ось, получая позитивный фидбек со стороны Cort, и негативный — от CRH. При внутрижелудочковом введении (IVC-введение) грелин повышает уровень периферических ACTH и Cort, а также продукцию CRH в эксплантатах гипоталамуса *in vitro* [16, 17]. Грелин увеличивает высвобождение CRH, ACTH и Cort; в то время как CRH снижает экспрессию прогрелина [18]. В культуре 4B-клеток PVN грелин стимулировал экспрессию CRH по PKA (protein kinase A) / PKC (protein kinase C) зависимому механизму [19, 20]; и наоборот, синтетический глюкокортикоид (GC — glucocorticoid) дексаметазон стимулировал экспрессию прогрелина и GHSR1a [20].

### Грелин и CRH

CRH-нейроны занимают ключевую позицию в регуляции HPA-оси и активируются в ответ на разнообразные стресс-стимулы [21, 22]. CRH широко экспрессируется в мозге. Наибольшая концентрация CRH-нейронов обнаруживается в PVN гипоталамуса [22]. mRNA и CRH-пептид также присутствуют в других областях мозга, включая лимбические и другие структуры, связанные с реакцией на стресс, такие как ядро ложа терминальной полоски (BNST — bed nucleus of stria terminalis), центральное ядро миндалины, голубое пятно, префронтальная кора (pFC — prefrontal cortex), мозжечок и нейроны спинного мозга [23].

Стресс вызывает быструю активацию афферентов PVN. Системный стресс (кровопотеря, боль, гипогликемия) стимулирует CRH-нейроны через моносинаптические адреналин/норадреналиновые проекции из ядра солитарного тракта (NTS — *nucleus tractus solitarius*) и вентролатерального продолговатого мозга (VM — *ventrolateral medulla*). Сигналы психогенного стресса опосредуют мультисинаптические пути от органов чувств, голубого пятна и ядер ствола мозга, которые через лимбические структуры (рFC, BNST, миндалевидное тело) достигают PVN. Эти пути заканчиваются на нейронах Glu/GABA (*glutamate/γ-aminobutyric acid* — глутамат/γ-аминомасляная кислота) пери-PVN, которые образуют прямые синапсы с CRH-нейронами. Таким образом, основными нейротрансмиттерами, выделяемыми в PVN во время стресса, являются норадреналин (NE — *norepinephrine*) и глутамат (Glu) [21].

У животных CRH подавляет пищевое поведение, повышает тревожность, стимулирует двигательную активность и симпатический липолиз жировой ткани. Прием пищи снижает выработку CRH [24], а голодание стимулирует его продукцию в PVN [25]. Резкий подъем CRH препятствует потреблению пищи, тогда как хроническое повышение уровня CRH вызывает классический орексигенный эффект [26].

При IVC-введении грелин повышает тревожность и беспокойство у крыс в тесте открытого поля и в приподнятом крестообразном лабиринте [27]. Системное или IVC-введение грелина приводит к активации CRH-нейронов, экспрессии CRH в PVN и подъему уровня периферического Cort у мышей. Однако в этих исследованиях было показано, что CRH-иммунореактивные (IR) нейроны PVN не имеют собственных рецепторов грелина [28]. Поэтому предполагается, что активация HPA-оси при действии грелина осуществляется по непрямому механизму. Так, нейропептидные (NPY) нейроны, обладающие GHSR1a [29], могут быть проводниками грелинового сигнала к CRH-нейронам. Мишенью грелина могут быть и другие нейроны PVN, экспрессирующие GHSR1a и образующие синаптические связи с CRH-нейронами.

### **NPY-нейроны активируют CRH-нейроны при действии грелина**

Действительно, NPY/AgRP-нейроны ARC (аркуатное ядро) проектируются в PVN и тесно контактируют с CRH-нейронами [30]. Это предполагает реципрокную регуляцию этих двух популяций нейронов (рис. 1). CRH-нейроны экспрессируют Y1/Y5-рецепторы NPY [31], а IR-CRHR обнаруживаются на поверхности NPY-нейронов ARC. Однако CRH-содержащие терминали слабо представлены в ARC. Поэтому в качестве эндогенных лигандов CRHR1/2 в NPY-нейронах ARC рассматриваются другие CRH-подобные пептиды, такие как урокортины 1–3 [31]. Так, урокортин 1 подавлял потребление пищи, одновременно повышая синтез прогрелина в стенке желудка и снижая уровни сывороточных дезацил/ацил-грелинов [32].

Генетические исследования также свидетельствуют, что NPY и CRH регулируют друг друга. Так, депривация пищи (12 ч) стимулировала подъем плазматического грелина и кортикостерона, тогда как экспрессия CRH в гипоталамусе наблюдалась только через 48 ч. При этом у NPY(–/–)-мышей голодание не влияло на экспрессию CRH [33]. У крыс (fa/fa) с фенотипическим ожирением определялся высокий уровень NPY, тогда как IVC-введение CRH снижало его [34]; мыши, дефицитные по NPY, отличались замедленным синтезом мРНК CRH в PVN при голодании [35], а мыши с синдромом Кушинга (гиперэкспрессией CRH) демонстрировали снижение уровня мРНК NPY и повышение AgRP [36].

В то же время многие аспекты взаимодействия NPY–CRH остаются непонятными. Так, имеются данные, что однократное IVC-введение NPY вызывает подъем мРНК CRH [37], а двусторонняя инфузия агониста Y1/Y5 в PVN увеличивает экспрессию протоонкогена FOS и фосфорилирование CREB (*Cyclic AMP-Responsive Element-Binding Protein*) в CRH/Y1-IR нейронах [38]; тогда как продолжительный подъем NPY при голодании или искусственной гиперфагии сопровождается снижением уровня CRH [31]. Это удивительно, поскольку NPY в большинстве случаев действует, как ингибиторный пептид. Если в первом случае [37] активация CRH-нейронов может быть опосредована NPY-зависимой блокадой вставочных нейронов, ингибирующих активность CRH-нейронов PVN, то во втором случае [31] снижение уровня CRH может быть обусловлено отрицательной обратной связью со стороны циркулирующего Cort или лептина [26]. В некоторых работах ставится под сомнение присутствие Y1-рецепторов в CRH-нейронах, и предполагается непрямой механизм действия NPY на CRH-нейроны (рис. 1) [30]. В других работах есть указания, что анксиолитические эффекты NPY связаны с торможением CRH-нейронов миндалевидного тела [39]. В целом, NPY выступает как эндогенный антагонист CRH-индуцированных поведенческих эффектов (таких как тревога, ангедония и анорексия/ожирение) [40–42] и рассматривается как потенциальная мишень действия новых психоаналептиков.

### **Взаимодействие OX-нейронов и CRH-нейронов при действии грелина**

Дополнительный вклад в регуляцию CRH-нейронов при голодании/действии грелина могут вносить OX-нейроны, обладающие собственными GHSRs (рис. 1). OX-нейроны LH (латеральный гипоталамус) проецируются в PVN [43]; а CRH-нейроны PVN крысы и мыши обильно экспрессируют рецепторы орексина (*orexin*) OX1R и OX2R [44–46], и OX1R-IR обнаруживается в CRH-нейронах PVN [47]. IVC-введение OXA/B вызывает деполяризацию и спайковую активность CRH-нейронов, повышает экспрессию CRH в PVN, стимулирует высвобождение CRH в гипофизе и уровень АСТН и кортикостерона в плазме крови [48, 49]. Сходным образом оптогенетическая



стимуляция ОХ-нейронов повышает количество FOS-IR-нейронов в PVN и активирует HPA-ось [50]. В противоположность острому, хроническое внутрибрюшинное (IP — intraperitoneally) введение ОХА снижало экспрессию CRH в гипоталамусе мышей [51]. В дополнение к HPA-оси, ОХА/В взаимодействуют с ацетилхолином (ACh — acetylcholine), NE, 5-гидрокситриптамимином/серотонином (5HT — 5-hydroxytryptamine/serotonin), гистамином (H — histamine) и дофаминовыми (DA — dopamine) системами мозга [52]. Так, ОХ-нейроны LH экспрессируют CRH2R и CRH-BP, регулирующие Glu-синапсы на DA-нейронах VTA [53].

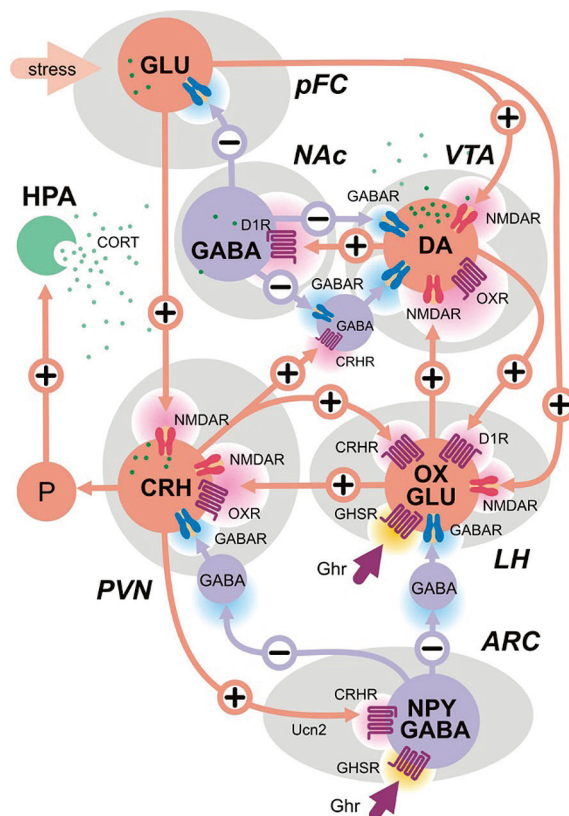
Наоборот, активация НРА-оси индуцирует активность ОХ-нейронов. Электронная микроскопия показала, что CRH-содержащие бутоны контактируют с ОХ-нейронами [43, 54], а электрофизиологические данные демонстрируют, что введение CRH повышает активность ОХ-нейронов [43]. Однако, как и в случае с NPY, неясно — взаимодействие ОХ–CRH прямое или осуществляется через другие чувствительные к стрессу области мозга, которые регулируют активность НРА-оси [55, 56] (рис. 1). Учитывая, что система орексина тесно связана с механизмами вознаграждения, стресс-индуцированная дисрегуляция этих механизмов приводит к психологическому дискомфорту и стимулирует альтернативные пути получения удовольствия, такие как алкоголизм и наркомания [57].

### CRH модулирует активность DA-нейронов VTA

Наряду с формированием НРА-оси, нейропептид CRH пре- и постсинаптически регулирует передачу сигналов в нейронных цепях центральной нервной системы [58] в ответ на стресс. Введение CRH с помощью ионофореза приводит к возбуждению кортикальных и гипоталамических нейронов [52]; тогда как активация DA-нейронов VTA при действии CRH осуществлялась по NMDAR-зависимому (N-methyl-D-aspartate receptor) механизму и включала ассоциацию CRHR2 с CRH-BP [59].

Рецепторы CRH — CRHR1 и CRHR2 — отличаются тканевым распределением и, предположительно, фармакологическими свойствами. CRHR1/2 ассоциируются с G-белками, передающими сигнал на PKA и PKC [60, 22]. Комплекс CRHR включает CRH-BP (CRH-binding protein), который предположительно играет роль ловушки лигандов CRHR и регулирует биодоступность CRHR [22]. CRHR1 и CRHR2a широко распространены в мозге, с наибольшей плотностью в аденогипофизе, тогда как CRHR2b экспрессируется преимущественно в сердце и скелетных мышцах [61].

DA-нейроны VTA: (1) экспрессируют CRHR1/2 и CRH-  
BP [62], (2) получают входящие сигналы со стороны  
CRH/Glu-секретирующих нейронов, а также (3) тес-  
но контактируют с локальными GABA-интернейронами.  
Благодаря этим свойствам CRH-пептид может модули-  
ровать NMDAR/GABAR-опосредованную синаптическую



**Рис. 1.** Активация CRH-нейронов PVN в ответ на стресс и действие грелина. (1) Грелин стимулирует NPY-нейроны ARC, которые подавляют активность гипотетических GABA-интернейронов, способствуя растормаживанию CRH-нейронов PVN. (2) Одновременно NPY-нейроны предотвращают тоническое ингибирование OX-нейронов MCH/GABA-нейронами LH (не показано) и GABA-интернейронами, находящимися за пределами LH. (3) Активацию OX-нейронов LH осуществляют: (а) грелин посредством GHSR, (б) Glu-сигналы из rFC при вовлечении коры мозга в стресс-ответ, (в) позитивный фидбек из вентральной области покрышки (VTA) через D1R. (4) Активированные OX-нейроны стимулируют CRH-нейроны посредством секреции возбуждающих медиаторов OX/Glu в PVN. (5) Кроме того, CRH-нейроны PVN получают Glu-сигнал при возбуждении rFC. В свою очередь, CRH-нейроны PVN посылают позитивные фидбеки в отношении NPY-нейронов ARC и OX-нейронов LH. Кроме того, CRH-нейроны PVN могут модулировать GABA/Glu-входы в DA-нейроны непосредственно или путем стимуляции нейронов LH, наряду с OX продуцирующих Glu. В конечном итоге, возбуждение CRH-нейронов PVN приводит к активации HPA-оси и повышению уровня Cort, который оказывает мощное воздействие на все структуры мозга. Cort подавляет секрецию CRH-нейронами PVN и стимулирует продуктующий DA нейронами VTA, действуя как эндогенный психостимулятор. HPA — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, P — гипофиз, CRH — кортикотропин рилизинг гормон, CRHR — рецептор CRH, ARC — дугообразное ядро, PVN — паравентрикулярное ядро, LH — латеральный гипоталамус, VTA — вентральная область покрышки, NAc — прилежащее ядро, rFC — префронтальная кора, NPY — нейропептид Y, Glu — глутамат, NMDAR — рецептор Glu, селективно связывающий N-метил-D-аспартат, GABA —  $\gamma$ -аминомасляная кислота, GABAR — рецептор GABA, OX2 — урукортин, Cort — кортикостерон, OX — орексин, Ucnr — рецептор OX, DA — дофамин, D1R — возбуждающий рецептор DA, Grh — грелин, GHSR — рецептор грелина

пластичность DA-нейронов при действии стрессоров различной природы.

На срезах мозга CRH увеличивал потенциал действия и частоту возбуждения DA-нейронов VTA [63]. Этот эффект критически зависел от активности PKC (но не PKA), ослаблялся блокадой I-A (voltage-gated, Ca-independent K-channel A-type), I-K(Ca) (small-conductance Ca-activated K-channel), I-Kir (inward-rectifier K-channel); и полностью устранялся ингибированием I-h (hyperpolarization-activated channel) [64]. Микродиализ *in vivo* показал фазовое высвобождение CRH в задней VTA во время острого внутривидового стресса, но при повторном стресс-воздействии уровень CRH также повышался в передней VTA [65].

Большинство GRH-синапсов VTA, получающих проекции из лимбической системы и PVN, проявляют иммунореактивность к GABA и Glu [66]. Следовательно активация CRHR2 в клетках VTA усиливает возбуждающие NMDA-токи или тормозные GABA-токи, в зависимости от характера и тяжести стресса [62]. Электрошок (20 мин, 0,5 мА) повышал уровень CRH в клетках VTA у крыс и возбуждающие Glu-токи, стимулирующие активность DA-нейронов VTA [67]. Иммунизационный стресс (2 дня) вызывает ремоделирование DA-синапсов — усиление Glu-передачи, экспрессию R1-субъединицы AMPAR (Glutamate Ionotropic Receptor  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate type) и R1-субъединицы NMDAR в VTA [68], а социальная изоляция (21–42 дня постнатального развития) и внутривидовой стресс (1–10 дней) стимулируют подъем NMDAR-опосредованной синаптической пластичности в VTA [69, 70]. Кроме того, активация CRHR1 может усиливать ингибирующие постсинаптические токи, опосредованные D2R и GABAR в DA-нейронах. Этот эффект отсутствовал у мышей CRH1-KO и ослаблялся при хроническом введении психостимуляторов [71].

Если на срезах мозга CRH дозозависимо (10–1000 нМ) увеличивал активность DA-нейронов и высвобождение DA в NAc, то этот эффект блокировался антагонистами CRHR1/2 и тяжелым стрессом. У животных, подвергнутых двухдневному принудительному плаванию, DA-всплеск в NAc в ответ на CRH полностью блокировался на срок до трех месяцев. Кроме того, внутримышечное (IM — intramuscularly) введение CRH животным до плавания стимулировало условное предпочтение места, тогда как введение CRH животным после плавания вызывало реакцию избегания места [72]. Таким образом, эффекты CRH на возбудимость DA-нейронов VTA во многом зависят от характера и тяжести стрессора [62].

### Глюкокортикоиды и пищевое подкрепление

Глюкокортикоиды (GCs — glucocorticoids), кортикостерон (Cort) — конечные продукты HPA-оси. На периферии GCs регулируют энергетический обмен и активность иммунной системы [73]. GCs действуют также на уровне мозга. Эти гормоны легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связываются с двумя типами

внутриклеточных рецепторов (GR, MR). GR/MR представляяют собой транскрипционные факторы, которые при связывании с GCs поступают в ядро и индуцируют экспрессию GCs-зависимых генов, связанных с ростом и дифференцировкой клеток [74, 75]. Кроме того, GCs могут оказывать быстрый мембранный эффект по негеномному механизму [76, 77]. IR-GR широко распространены в мозге крыс с наибольшей плотностью в обонятельной коре мозга, гиппокампе, миндалине, перегородке и гипоталамусе [78]. GR и MR мозга связывают один и тот же лиганд — Cort. При этом MR имеет более высокое сродство к Cort, чем GR. В покое MR занят Cort, а GR активируется, когда продукция Cort повышается (во время циркадного пика или стресса) [79].

У грызунов уровень Cort подвержен колебаниям в соответствии с циркадным циклом. При переходе от состояния покоя к периоду бодрствования содержание Cort в плазме крови возрастает в 10–50 раз. Продукция Cort также увеличивается в ответ на различные виды экспериментальных стрессов или положительных стимулов (еда, секс, психостимуляторы). У животных различных видов наблюдается положительная корреляция между выработкой GCs и контактом с восприимчивым половым партнером. Подъем уровня Cort у *Triturus cristatus* [80] и *Rhinella marina* [81] сопровождается ухаживания и сексуальное поведение.

Взаимосвязь между секрецией GCs и пищевым поведением хорошо известна [82]. У грызунов ежедневный подъем Cort приурочен к потреблению пищи [83, 84]. В условиях ограниченного питания изменение времени, в которое подается пища, приводит к сдвигу суточного пика Cort. Уровень Cort повышается незадолго до приема пищи и снижается после. Важную роль Cort в регуляции пищевого поведения подтверждают эксперименты с адреналэктомией (АЕ — adrenalectomy), приводящей к полному/частичному дефициту Cort. У крыс АЕ снижала потребление пищи, а Cort предотвращал АЕ-индуцированную гипофагию, только при введении в период, когда у грызунов происходит пик пищевой активности, а не в другое время.

Физиологически-высокие концентрации Cort усиливают подкрепляющие свойства пищевых продуктов. Повышение уровня кортизола в ответ на острый лабораторный стресс стимулировало потребление сладкой и жирной пищи у женщин-добровольцев [85]. И наоборот, небольшое количество раствора сахарозы быстро снижало стресс-индуцированный подъем АСТН и Cort у крыс, по сравнению с животными, получавшими воду [86]. В других экспериментах АЕ-крысам вводили различные дозы Cort, чтобы контролировать его уровень. Оказалось, что потребление 30 % раствора сахарозы зависит от содержания Cort в плазме крови [87]. Более того, в тех же условиях Cort дозозависимо контролировал потребление раствора сахараина, не имеющего энергетической ценности [88]. Дозозависимый эффект Cort на пищевое поведение был в последствии описан M.F. Dallman и соавт. [89].

Оперантное поведение по получению пищи значительно быстрее угасает у АЕ-крыс, тогда как введение Cort способствует восстановлению этой реакции [90]. В данном случае речь идет о снижении мотивации к пищевому подкреплению, а не о нарушении памяти, поскольку в других опытах [91] АЕ-крысы демонстрировали гиперреактивность в тестах активного и пассивного избегания. В этих условиях плохо обучались гипопизэктомизированные крысы, а заместительная терапия восстанавливала типичное поведение избегания. Предполагается, что АСТН и Cort оказывают противоположное действие: АСТН — стимулирует страх и беспокойство, а Cort оказывает анксиолитическое действие, предупреждая чрезмерное возбуждение.

И наконец, Cort сам обладает подкрепляющими свойствами. На это указывает развитие реакции самовведения Cort у крыс, обученных этой манипуляции. В классических работах P.V. Piazza и соавт. [92] Cort стимулировал оперантное поведение у крыс по получению инъекции Cort. При этом крысы с высоким уровнем поиска новизны самостоятельно вводили Cort гораздо чаще, чем крысы с низким уровнем поиска новых ощущений. Оказалось, что животные добиваются высоких физиологических уровней Cort в плазме крови, как после интенсивного стресса [92]. Сходным образом, крысы отдавали четкое предпочтение Cort-содержащему раствору, а не воде в условиях свободного выбора [93]. Потребление Cort-раствора не изменилось даже в отсутствие пищи, хотя у крыс питье и еда строго связаны, и отказ от пищи почти полностью подавляет потребление воды.

#### **Глюкокортикоиды активируют DA-нейроны VTA, действуя как эндогенные психостимуляторы**

Основная мишень GCs, связанная с процессами вознаграждения, — мезэнцефальные DA-нейроны. АЕ снижает более чем на 50 % тоническую и морфин-стимулированную активность DA-нейронов VTA, которая восстанавливается при заместительной терапии Cort [94]. В то же время, GCs не влияют на активность нигростриатальной DA-системы, поскольку АЕ не изменяет амфетамин-индуцированные паттерны двигательного поведения (локомоция, вращательное движение, вставание на задние лапы), опосредованное нигро-стриатальным DA [95].

Изучение природы подкрепляющих свойств GCs показало, что Cort стимулирует DA-трансмиссию в системе VTA – NAc [82]. В этих опытах физиологически-высокие дозы Cort вводили в темновую фазу циркадного цикла, соответствующую периоду активности у грызунов. Однако та же доза Cort не действовала при введении в световой период [96]. Высвобождение DA еще более возрастало, если Cort вводили параллельно с деятельностью, связанной с вознаграждением (питьем и едой). Это еще раз подтверждает, что эффекты Cort во многом зависят от дозы, времени введения и эмоционального статуса организма.

К концу прошлого столетия было показано, что механизмы GCs-зависимого накопления DA в NAc включают: (1) индукцию синтеза DA, (2) снижение катаболизма и (3) обратного захвата DA [82]. GCs могут стимулировать выработку DA в нейронах VTA, регулируя активность или экспрессию тирозингидроксилазы (TH — tyrosine hydroxylase), ключевого фермента синтеза DA. Так, дексаметазон стимулировал экспрессию TH в катехоламин-продуцирующих клетках феохромоцитомы PC7e [97], а хроническое введение Cort повышало уровень IR-TH в VTA у крыс Fischer [98].

Последующие исследования показали, что промотор гена TH мыши наряду с CRE-элементом (сайт связывания CREB) содержит GRE-элемент (сайт связывания GR) [99], что может служить основой функциональной связи GCs с метаболизмом моноаминов. Так, экспозиция клеток ствола мозга мышей с Cort стимулирует экспрессию белков-маркеров обмена катехоламинов — TH и транспортера дофамина (DAT — dopamine transporter) [100]. Кроме того, сильные эпигенетические воздействия могут вызывать стойкие изменения структуры хроматина, обеспечивающие избирательную экспрессию определенных групп генов. Например, стресс социальной изоляции приводит к метилированию ДНК на промоторе Th [101], а подъем экспрессии TH в нейронах NTS при морфиновой абстиненции сопровождается ацетилизацией гистона H3 в промоторной области гена Th [102, 103].

Мишенью GCs могут быть ферменты катаболизма DA, моноаминоксидаза (MAOA/B — monoamine oxidase) и катехол-о-метилтрансфераза (COMT — catechol-o-methyl transferase), которые также относятся к GR-зависимым генам [74, 104]. У крыс АЕ приводит к повышению соотношения 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) / дофамин (DOPAC/DA) и гомованиловая кислота (homovanillic acid) / дофамин (HVA/DA) в стриатуме и pFC [105], а синтетические GCs снижают активность MAO, не влияя на активность COMT *in vitro* и *in vivo* [106–109]. В свою очередь, подавление активности MAO отражается на метаболизме DA *in vivo*. Инъекция дексаметазона снижает уровень продуктов MAO-зависимого дезаминирования DA — HVA и DOPAC [109, 110], одновременно повышая COMT-опосредованный синтез 3-метокситирамина (3MT — 3-methoxytyramine) [110].

GCs могут снижать обратный захват катехоламинов — NE [111, 112] и DA [113]. В синапсах, полученных из зон проекции мезэнцефальных DA-нейронов, физиологические концентрации GCs ингибировали поглощение синтезированного *ne novo* DA. Интересно, что Cort блокировал обратный захват DA, только в K<sup>+</sup>/ACh-стимулированных синапсах, но не в условиях покоя [113].

Таким образом, в условиях стресса GCs действуют как эндогенные психостимуляторы [82, 114]. Секреция GCs — универсальная биологическая реакция на стресс [115]. GCs облегчают адаптацию, перераспределяя



энергетические ресурсы и противодействуя вредным гиперреакциям организма на стрессоры [73]. GCs оказывают стимулирующее действие на уровень ключевого медиатора вознаграждения — мезэнцефального DA при действии как позитивных, так и авersiveных стимулов, посредством DA мотивируя поведение, направленное на решение поведенческой парадигмы.

При этом сами GCs соответствуют всем критериям субстратов вознаграждения: (1) секреция GCs увеличивается в ответ на поощрительные стимулы; (2) экспериментальное увеличение или снижение секреции GCs, соответственно, стимулирует или ингибирует поведение, связанное с вознаграждением; (3) подъем GCs усиливает эффекты других подкрепляющих субстанций [82].

Однако адаптационные эффекты GCs ограничены во времени, и продолжительный стресс вызывает воспаление и дегенерацию DA-нейронов с участием клеток глии. Воздействие хронического иммобилизационного стресса (6 ч / 16 нед.) снижало на 40 % количество TH-IR DA-нейронов VTA и увеличивало размеры микроглиальных клеток VTA у крыс-самцов линии Вистар [116], а у мышей, подвергнутых 14-дневной экспозиции с агрессивными сородичами, уменьшается размер сомы DA-нейронов [117, 118]. Стресс-индуцированной гибели DA-нейронов предшествовали изменения синаптической пластичности нейронов VTA, включающие гипervозбуждение, увеличение плотности шипикового аппарата и подъем экспрессии

нейротрофического фактора головного мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) [119, 120].

### Функциональная гетерогенность DA-системы обеспечивает разнообразие физиологических ответов, от мотивации до аверсии

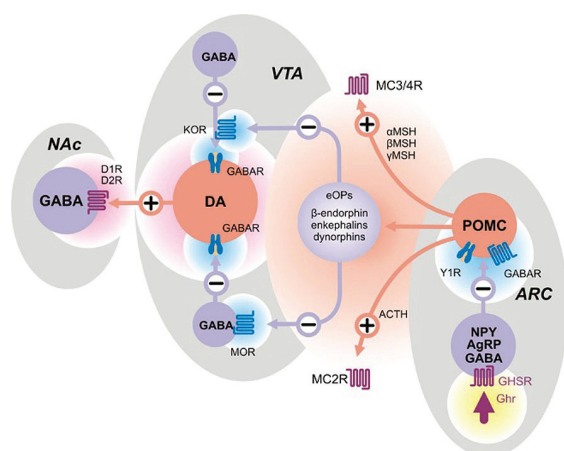
Очевидный парадокс состоит в том, что поведенческие реакции на подкрепляющие или авersiveные стимулы значительно отличаются; тогда как на уровне мезолимбической системы подъем DA служит универсальным ответом. Исследования последнего десятилетия показали, что реакция системы VTA — NAc на различные раздражители намного более разнообразна и сложна, чем предполагалось ранее.

VTA характеризуется значительной гетерогенностью citoархитектуры, афферентных и эфферентных связей, а также нейрохимического и электрофизиологического профиля DA-нейронов [121]. На основе ответов на стресс были выделены две субпопуляции DA-нейронов VTA [118]. Дорсолатеральные DA-нейроны VTA в основном подавлялись острым стрессом [122] и демонстрировали фазовое возбуждение при прекращении действия стрессора [123, 124]. Напротив, быстрое и мощное фазовое возбуждение в начале воздействия стрессора было обнаружено в DA-нейронах VTA, расположенных вентромедиально [125, 126]. Таким образом, в ответ на стрессоры наблюдается как увеличение, так и снижение активности DA-нейронов VTA [121]. Сходная дихотомия наблюдается и на уровне GABA-нейронов NAc. Положительные подкрепляющие стимулы снижают активность срединных шипиковых GABA-нейронов NAc, тогда как авersiveные стимулы повышают активность этих нейронов [127]. Кроме того, целый ряд модуляторов (Glu/GABA, 5HT, GCs, эндогенные опиоиды и каннабиноиды) и множество нейропептидов значительно расширяют пространственно-временной континуум ответов DA-системы.

### Эндогенные опиоиды

Система эндогенных опиоидов (eOPs — endogenous opioids) играет важную роль в механизмах стресса [128] и подкрепления [129]. Опиоидные пептиды и их рецепторы богато представлены в мозге и экспрессируются во всех эмоциогенных структурах, включая VTA и NAc [130]. Рецепторы опиоидов MOR, KOR и DOR ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ -опиоидные рецепторы) являются тормозными GPCRs (G-protein-coupled receptors), ингибирующими AC клеток-мишеней [131]. Основную роль в механизмах опиатного подкрепления в VTA играет MOR [132]. В VTA экспрессия MOR распределяется между GABA-нейронами (74 %) и Glu-нейронами (26 %), тогда как DA-нейроны практически не имеют MOR. IR-MOR обнаруживаются на внесинаптических мембранах дендритов GABA-нейронов VTA, включая дендриты, иннервируемые проекциями из BNST [133].

Смешанными агонистами рецепторов eOP являются опиоидные нейропептиды ( $\beta$ -эндорфин, энкефалины,



**Рис. 2.** Регуляция эндогенных опиоидов активности DA-нейронов VTA. POMC-нейроны ARC продуцируют предшественники eOP ( $\alpha$ MSH,  $\beta$ -эндорфин, ACTH), синтезирующиеся по всему мозгу. В свою очередь eOP ( $\beta$ -эндорфин, динорфины) подавляют активность GABA-интернейронов VTA, способствуя растормаживанию DA-нейронов. POMC-нейроны стимулируются гормонами сытости (лептином и инсулином) и подавляются гормоном голода грелином, через NPY/AgRP/GABA-нейроны ARC. NAc — прилежащее ядро, VTA — вентральная область покрышки, ARC — дугообразное ядро, DA — дофамин-продуцирующие нейроны VTA, GABA — ГАМК-продуцирующие нейроны NAc, POMC — проопиомеланокортин-продуцирующие нейроны ARC, Ghr — грелин, eOPs — эндогенные опиоиды, MOR —  $\mu$ -опиоидный рецептор, KOR —  $\kappa$ -опиоидный рецептор, GABAR — рецептор ГАМК, MC2R — рецептор ACTH, MC3/4R — рецепторы меланокортинов ( $\alpha/\beta/\gamma$ -MSH), D1/2R — рецепторы DA



динорфины), образующиеся из крупных белков-предшественников [134]. Преимущественное сродство к MOR проявляет  $\beta$ -эндорфин, прекурсором которого служит проопиомеланокортин — продукт проопиомеланокортин-продуцирующих (ПОМС) нейронов ARC [135, 136]. Производные проопиомеланокортина ( $\alpha$ MSH,  $\beta$ -эндорфин, ACTH) обнаруживаются по всему мозгу благодаря обширным проекциям ПОМС-нейронов и способности нейропептидов распространяться на значительные расстояния от места секреции. В свою очередь, активность ПОМС-нейронов позитивно регулируют гормоны сытости — лептин и инсулин при поступлении пищи [137], а негативно — NPY/AgRP-нейроны ARC в ответ на действие грелина [138, 139]. В механизмы грелин-зависимой пищевой мотивации также вовлечен KOR гипоталамуса [140] (рис. 2).

Эндогенные опиоиды (eOPs) стимулируют потребление пищи [141]. Продолжительная депривация пищи приводит к увеличению экспрессии MOR в VMH, ARC и LH, а фармакологическая активация MOR — к гиперфагии у сытых животных и предпочтению диеты с высоким содержанием жиров [142]. Когда голодным животным предоставляется доступ к пище, возникающая гиперфагия ослабляется введением антагонистов MOR, KOR, и DOR [143] или антагонистов OX1R в LV или VTA [142]. Хроническое введение грелина стимулировало экспрессию гена проэнкефалина и MOR в VTA, а также повышало подкрепляющие свойства сахарозы. Последний эффект блокировал антагонист OR налтрексон при введении в VTA [144].

IP/intra-VTA-введение агониста MOR повышает возбуждение DA-нейронов VTA [145] и усиливает выброс DA в NAc [146], свидетельствуя, что эндогенные опиоиды регулируют процессы вознаграждения и подкрепления путем активации DA-мезолимбической системы [147]. Классическая схема опиоидного вознаграждения представлена двунейронной моделью, согласно которой активация MOR приводит к снижению активности GABA-интернейронов и растормаживанию DA-нейронов VTA [148]. Поведенческие исследования подтверждают критическую роль eOPs, в частности  $\beta$ -эндорфина, в механизмах пищевого подкрепления [149].

### Эндогенные каннабиноиды

Многочисленными исследованиями показано, что грелин стимулирует сигнальные пути эндогенных каннабиноидов (eCBs — endogenous cannabinoids) [147, 150, 151], ретроградных мессенджеров липидной природы, подавляющих синаптическую передачу. В мозге преимущественно экспрессируется CB1-рецептор, эндогенными лигандами которого служат N-арахидоноилэтаноламин (AEA — N-arachidonylethanolamine) и 2-арахидоноил-глицерол (2AG — 2-arachidinoylethanol glycerol) [152–154]. Предполагается, что взаимодействие грелина с GHSR1a активирует диацилглицерол липазу альфа (DAGL — diacylglycerol lipase- $\alpha$ ), фермент отвечающих за синтез 2AG, посредством G-белка или через активацию PKC.

Это приводит к усилению синтеза и высвобождению 2AG во внеклеточное пространство [155]. CB1/2R относятся к GPCRs и ассоциируются с Gi/o, ингибирующими AC и различные типы  $K^+$ / $Ca^{2+}$ -каналов. Снижая внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$ , CB1/2R препятствуют высвобождению ACh, DA, NE, 5HT, Asp, Glu, Gln и GABA [152].

Уровни AEA и 2AG в гипоталамусе повышаются при голодании и снижаются сразу после кормления [156]. Это предполагает, что eCBs участвуют в реализации чувства голода и сытости. Действительно, грелин повышает содержание AEA и 2AG в гипоталамусе у мышей *in vivo* и не вызывает гиперфагию у CB1-KO-мышей [155]. Продукцию eCBs также стимулируют GCs. Повышая уровень ретроградных мессенджеров, GCs быстро подавляли активность PVN-нейронов за счет AEA/2AG-опосредованного торможения соседних Glu-синапсов [157, 158]. Сходным образом eCBs снижают активность анорексигенных PVN-нейронов в ответ на действие грелина на срезах мозга [155], а intra-PVN-введение грелина или агониста CB1R — стимулирует аппетит [159].

У сытых животных eCBs увеличивают потребление вкусных продуктов и мотивационное поведение [160]. Агонисты CB1/2R стимулируют активность DA-нейронов VTA и DA-всплеск в NAc [161, 162], а антагонист CB1R подавляет высвобождение и оборот мезолимбического DA, вызванные предвкушением засахаренной вишни [163, 164]. На связь между грелином и eCBs указывают наблюдения, что введение антагониста GHSR1a блокирует индуцированные опиоидами (морфин, фентанил) изменения уровней DA, GABA и AEA/2AG в NAc [165]. Кроме того, антагонист CB1R снижает грелин-индуцированный подъем DA и двигательной активности при введении обоих препаратов в VTA [166]. Эти результаты указывают на VTA, как на важный участок взаимодействия грелина с eCB-системой [151].

Следует отметить, что рецептор eCBs CB1R занимает первое место среди GPCRs по уровню экспрессии в мозге [167]. При этом CB1-IR-аксоны плотно иннервируют все связанные с энергетическим обменом и контролем питания ядра гипоталамуса, как через возбуждающие, так и через тормозные синапсы [168]. Благодаря уникальным свойствам система eCBs может синхронизировать работу Glu- и GABA-входов в вентральную часть среднего мозга [147] и координировать эффекты эндогенного грелина.

### Синаптическая пластичность DA-нейронов VTA

DA-нейроны не просто сигнализируют о вознаграждении, а определяют его ценность и вероятность получения. Фазовый выброс DA возрастает после неожиданного вознаграждения. По мере того как вознаграждение становится более предсказуемыми (например, из-за связи с условными сигналами), DA-всплеск возрастает в ответ на сигналы прогнозирования и подавляется, когда за условным сигналом не следует награда. Отсутствие ожидаемой награды или «ошибка предсказания» приводит

к снижению значимости данных сигналов [169] и стимулирует реорганизацию поведения. Иными словами, DA-нейроны «обучаются» анализировать вероятность получения награды и величину вознаграждения. На поведенческом уровне это приводит к выработке эффективных алгоритмов получения пищи, а на нейрохимическом — к формированию новых межнейронных связей, то есть синаптической пластичности DA-нейронов.

Электрофизиологические исследования срезов VTA у мышей показывают, что при IP-введении грелина увеличиваются мини-возбуждающие постсинаптические токи DA-нейронов, а мини-ингибирующие постсинаптические токи уменьшаются. Это предполагает, что грелин модулирует синаптические механизмы, повышающие чувствительность DA-нейронов к активирующим факторам [170]. Такими механизмами могут быть повышение экспрессии возбуждающих (nAChR $\beta$ 2 и D5R) рецепторов VTA [171] или инактивация потенциал-управляемых K-каналов (Kv7/KCNQ) стриатума, функционально связанных с тормозными D2R [172]. Более того, GHSR1a коэкспрессируется и может образовывать димерные комплексы с D1/2R VTA [173], аллостерически модулируя DA-трансмиссию в VTA [174].

Общепринято, что AMPAR/NMDAR играют ключевую роль в модуляции функций возбуждающих синапсов [175–177]. Фазовое возбуждение DA-нейронов VTA критически зависит от активности Glu-нейронов в ближайшем окружении [178], и наоборот, гипертонус GABA-нейронов подавляет ответ DA-нейронов [179]. Так, получение награды сопровождалось усилением Glu-трансмиссии в нейронах VTA [180], а грелин/OXA-индуцированные гиперфагия, локомоторная активность, возбуждение нейронов VTA и DA-всплеск в NAc подавлялись антагонистами NMDAR, то есть требовали интактных возбуждающих входов [170, 181, 182].

Альтернативным механизмом растормаживания DA-нейронов VTA может быть инактивация GABA-нейронов. Примерно 30 % клеток VTA — это GABA-нейроны, ингибирующие тоническую активность DA-нейронов [183]. GABA-нейроны VTA активируются при действии острых стрессорных и аверсивных факторов. Иммобилизационный стресс [184] и принудительное плавание [185] повышают GABA-зависимое торможение DA-нейронов VTA на срок до 24 ч. При сильном возбуждении центральной нервной системы длительное повышение GABA-трансмиссии в VTA может происходить по NMDAR-зависимому механизму. В результате активации NMDAR в ближайшем окружении вырабатывается ретроградный мессенджер NO, который активирует гуанилатциклазу в GABA-продуцирующих нейронах, способствуя усилению ингибирующего эффекта GABA на DA-нейроны [186]. В свою очередь, активность GABA-нейронов подавляют eOP [148], экспрессия которых позитивно регулируется грелином [144].

Инактивация GABA-нейронов VTA может осуществляться по механизму с участием OX и eCB. В результате активации OX1R формируется комплекс Gq — PLC

(фосфолипаза C) — DAGL, осуществляющий синтез ретроградного мессенджера eCB-природы — 2AG, который пресинаптически блокирует высвобождение GABA [187]. Приведенные данные демонстрируют, что DA-зависимое поведение связано с модуляцией синаптической пластичности в клетках VTA.

### Синаптическая пластичность в гиппокампе

Процессы обучения и памяти оказывают мощное влияние на прием пищи. Благодаря памяти пищевые сигналы ассоциируются с положительным или отрицательным опытом, и эти приобретенные связи начинают регулировать пищевое поведение в дальнейшем [188, 189]. Ключевую роль в формировании и временном хранении памяти играет гиппокамп (HP — hippocampus); затем память переносится и депонируется в коре мозга [190].

Радиоактивно меченый грелин в значительном количестве обнаруживался в препаратах HP мыши после IP-введения, а GHSR экспрессируются в HP и располагаются преимущественно на отростках нейронов [191]. Экспрессия GHSR1a в HP предполагает, что грелин участвует в регуляции HP-функций. Действительно, IP [191], IVC [27, 191] и введение грелина непосредственно в HP [192, 193] — улучшали сохранение памяти в тестах активного и пассивного избегания, избегания шага вниз (с виброплатформы на металлический пол, где животные получали удар током), а также пространственную память в водном лабиринте Морриса. И наоборот, у Ghr(–/–)-мышей наблюдались нарушения памяти в тесте по распознаванию нового объекта [191], а GSHR-KO-животные после обучения демонстрировали дефицит навыка находить безопасную платформу в водном лабиринте [194] и снижение фризинг-реакции, по сравнению с диким типом, при повторном помещении в камеру, где животных подвергали воздействию света, шума и электрошока [195].

На клеточном уровне память связана с феноменом нейропластичности, то есть способности нейронов к долговременным модификациям, хранящим след о предшествующих событиях. Эти модификации обычно включают фосфорилирование белков, экспрессию молекул клеточной адгезии, рецепторов и ионных каналов, в конечном итоге приводящие к стабилизации синапса. Одна из экспериментальных моделей синаптической пластичности LTP (long-term potentiation) — усиление синаптической передачи между двумя нейронами [196]. Субстанции, усиливающие память, обычно стимулируют LTP на срезах коры и HP.

Так, активация GHSR1a приводила к усилению LTP на срезах CA1-области HP и сопровождалась встраиванием AMPAR в синапс посредством механизма, включающего активацию сигнальных путей PI3K, PKA/PKC и фосфорилирование старгазин (вспомогательного белка, отвечающего за эндо/экзоцитоз AMPAR) [191, 197]. Введение грелина в HP стимулировало длительное усиление синаптической передачи в *dentate gyrus* (зубчатая

извилины) HP *in vivo* и усиление сигнальных путей PI3K и ERK [193]. Кроме того, грелин вызывает реорганизацию синапсов на микроструктурном уровне. IP-введение грелина увеличивало плотность дендритных шипов в HP [191], а экспозиция срезов HP с грелином стимулировала полимеризацию F-актина, цитоскелетного белка дендритных шипов [198].

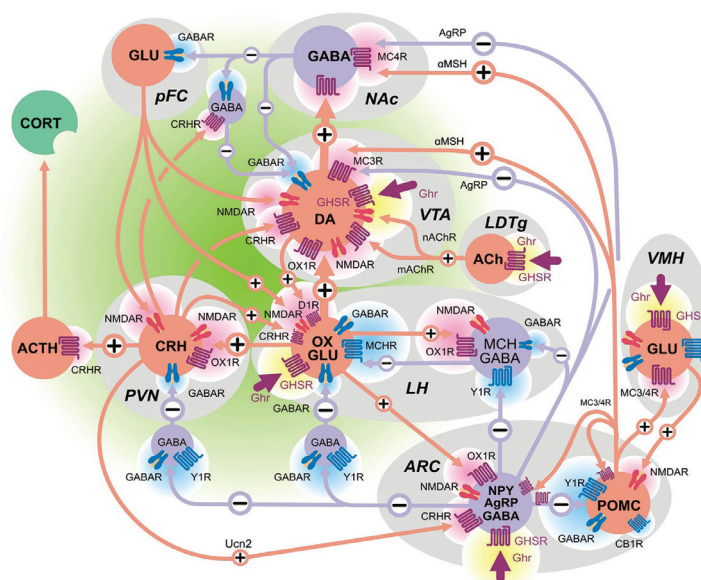
Определенный вклад в регуляцию синаптической пластичности может вносить димеризация GSHR1a с D1R, наблюдаемая в HP. Обычно, стимуляция D1R приводит к ассоциации Gs – AC, PKA-зависимому фосфорилированию ионных каналов, входу  $Ca^{2+}$ , подъему активности CaMKII и последующей поверхностной экспрессии AMPAR. Однако, благодаря перекрестным взаимодействиям с GSHR1a, в ответ на действие DA может происходить неканоническая трансдукция сигнала, включающая ассоциацию D1R с Gq и активацию сигнального пути Gq – PLC, что значительно расширяет регуляторные механизмы нейронов HP [199]. Кроме того, конституционная активность GSHR1a приводит к инактивации пресинаптических потенциал-управляемых Ca-каналов за счет снижения плотности CaV2.2, локализованных на GABA-терминалях нейронов HP [200].

Эффекты грелина в HP оказывают влияние на питание. Так, фармакологическая стимуляция GHSRs в HP увеличивает потребление пищи и пищевую мотивацию у мышей. Этот эффект критически зависел от сигналинга в системе PI3K – Akt [201]. Предполагается, что в ответ на действие грелина происходит активация Glu-нейронов CA1-области HP. Эти нейроны экспрессируют GSHR1a и посылают проекции в LH и другие области мозга (миндалину, рFC), отвечающие

за пищевое поведение. Таким образом, в результате действия грелина в HP происходит активация OX-нейронов LH, стимулирующих мотивацию к потреблению пищи [188].

В снижении входящих GABA-токов может быть задействован mGluR1 постсинаптических DA-нейронов VTA [202]. Активация mGluR нейронов HP приводит к синтезу 2AG, который связываясь с тормозными пресинаптическими рецепторами эндоканнабиноидов, ингибирует высвобождение GABA [203, 204].

В заключение приводим сводную оригинальную схему, демонстрирующую мишени действия грелина на уровне описанных в обзоре нейросетей мозга (рис. 3). Мотивация к потреблению пищи формируется раньше других и создает основу для более сложных поведенческих парадигм, нарушение которых ведет к субстратной зависимости, тяге к экстриму, игромании и т. п. Гормон голода грелин секретируется в желудке, тогда как его рецепторы широко распространены в мозге. Продукция грелина становится физиологическим ответом на стрессы различной этиологии, включая голод. Проникая в мозг, грелин оказывает стимулирующее действие на DA-нейроны мезокортико-лимбической системы, играющие ключевую роль в процессах подкрепления. Действуя как предиктор награды, грелин повышает мотивацию к пищевым и непищевым стимулам. На схеме выделены рецепторы грелина (GHSR), опосредующие его действие на DA-нейроны. Грелин может непосредственно стимулировать DA-нейроны и опосредованно через нейронные сети, иннервирующие VTA – ACh-нейроны LDTg и OX-нейроны LH. OX-нейроны продуцируют гормон аппетита орексин, стимулирующий





DA-нейроны и регулирующий потребление пищи. Стимуляцию OX-нейронов осуществляет грелин, действуя на GHSR-LH, или через центр регуляции аппетита ARC, содержащий нейроны голода, секретирующие NPY/AgRP/GABA и «нейроны сытости», вырабатывающие POMC. При получении пищи грелиновый сигнал угасает, и «гормоны сытости» (лептин, инсулин) выключают синтез NPY и OX и включают продукцию POMC — белка-предшественника αMSH, который осуществляет стимуляцию DA-нейронов, завершая цикл «мотивация – подкрепление». Кортиколиберин, секретируемый в PVN гипоталамуса, дает начало оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников (HPA), конечным продуктом которой является эндогенный психостимулятор кортикостерон. Кортикостерон стимулирует синтез DA в нейронах VTA по геномному и негеномному механизмам, а кортиколиберин активирует DA-нейроны через свои рецепторы и путем модуляции Glu/GABA-нейротрансмиссии в VTA. Активация стресс-системы дополнительно повышает мотивацию к получению пищевого или более мощного подкрепления (переедание, сладкая и жирная пища, алкоголь, психостимуляторы), а хронический стресс вызывает ангедонию и депрессию. При действии голода как стресс-фактора NPY-нейроны растормаживают CRH-нейроны, а OX-нейроны стимулируют продукцию кортиколиберина. Схема демонстрирует множественные прямые и обратные связи, обеспечивающие тесное взаимодействие рецепторов грелина, орексина, и кортиколиберина с DA-механизмами подкрепления и мотивации.

#### Основные положения (заключение)

- Подъем уровня грелина — физиологический компонент стресс-ответа.
- Грелин регулирует DA-систему вознаграждения на нескольких уровнях, воздействуя на афферентные пути, иннервирующие DA-нейроны VTA (рис. 3).
- Действие грелина на ингибиторные NPY-нейроны ARC приводит к растормаживанию нейронов-мишеней (OX- и CRH-нейронов), посредством инактивации тормозных GABA-интернейронов.
- Это вызывает два эффекта: (1) активацию DA-системы награды, и (2) активацию GRH-стресс-системы. Грелин-зависимая активация CRH-нейронов HPA-оси свидетельствует, что грелин действует как стресс-гормон.
- При остром стрессе CRH стимулирует DA-нейроны VTA и повышает мотивацию к стимулам вознаграждения. В то же время хронический стресс вызывает дегенерацию DA-нейронов и приводит к ангедонии и депрессии.
- Конечные продукты HPA-оси глюкокортикоиды (GCs) стимулируют синтез и накопление DA в нейронах VTA по геномному и негеномному механизмам, действуя как эндогенные психостимуляторы.
- Эффекты грелина на стресс-систему GRH – GCs и DA-систему награды, в конечном итоге, определяют уровень мотивации пищевого поведения.

- Активации DA-нейронов VTA также способствуют эндогенные опиоиды (eOP), подавляющие активность GABA-интернейронов. eOP продуцируют POMC-нейроны в ответ на гормоны сытости (лептин, инсулин), тогда как гормон голода грелин подавляет активность POMC-нейронов путем активации орексигенных NPY/GABA-нейронов ARC.
- Двухнейронная схема опиоидного вознаграждения включает стимуляцию MOR, инактивацию GABA-интернейронов и возбуждение DA-нейронов VTA в конечном итоге.
- В механизмах действия грелина участвуют эндогенные каннабиноиды (eCB), ретроградные мессенджеры, подавляющие пресинаптическое высвобождение нейромедиаторов: ACh, DA, NE, 5HT, Asp, Glu, Gln, и GABA.
- Стимулируя синаптическую пластичность, путем модуляции Glu/GABA-нейронов, грелин осуществляет «обучение» DA-нейронов VTA и гиппокампа наиболее эффективным алгоритмам получения пищи, вовлекая в пищевое поведение механизмы адаптации и памяти.
- Грелиновые механизмы подкрепления можно считать перспективной мишенью для разработки средств от ожирения, терапии депрессии и лечения алкогольной и лекарственной зависимости.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Б.А. Рейхардт — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

**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.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: B.A. Reichardt — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

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

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



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Asakawa A., Inui A., Kaga T., et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice // *Neuroendocrinology*. 2001. Vol. 74, No. 3. P. 143–147. DOI: 10.1159/000054680
3. Kristensson E., Sundqvist M., Astin M., et al. Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat // *Regul Pept*. 2006. Vol. 134, No. 2–3. P. 114–117. DOI: 10.1016/j.regpep.2006.02.003
4. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *Nat Neurosci*. 2008. Vol. 11, No. 7. P. 752–753. DOI: 10.1038/nn.2139
5. Chuang J.C., Perello M., Sakata I., et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice // *J Clin Invest*. 2011. Vol. 121, No. 7. P. 2684–2692. DOI: 10.1172/JCI57660
6. Ochi M., Tominaga K., Tanaka F., et al. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats // *Life Sci*. 2008. Vol. 82, No. 15–16. P. 862–868. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.01.020
7. Stengel A., Wang L., Taché Y. Stress-related alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: mechanisms and functional implications // *Peptides*. 2011. Vol. 32, No. 11. P. 2208–2217. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.002
8. Nestler E.J., Hyman S.E. Animal models of neuropsychiatric disorders // *Nat Neurosci*. 2010. Vol. 13, No. 10. P. 1161–1169. DOI: 10.1038/nn.2647
9. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci*. 2010. Vol. 32, No. 4. P. 632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
10. Rouach V., Bloch M., Rosenberg N., et al. The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32, No. 6. P. 693–702. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.04.010
11. Raspopow K., Abizaid A., Matheson K., Anisman H. Psychosocial stressor effects on cortisol and ghrelin in emotional and non-emotional eaters: influence of anger and shame // *Horm Behav*. 2010. Vol. 58, No. 4. P. 677–684. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.003
12. Zhao T.J., Sakata I., Li R.L., et al. Ghrelin secretion stimulated by  $\beta_1$ -adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107, No. 36. P. 15868–15873. DOI: 10.1073/pnas.1011116107
13. Munding T.O., Cummings D.E., Taborsky G.J. Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147, No. 6. P. 2893–2901. DOI: 10.1210/en.2005-1182
14. Sgoifo A., Koolhaas J., De Boer S., et al. Social stress, autonomic neural activation, and cardiac activity in rats // *Neurosci Biobehav Rev*. 1999. Vol. 23, No. 7. P. 915–923. DOI: 10.1016/s0149-7634(99)00025-1
15. 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
16. Wren A.M., Small C.J., Fribbens C.V., et al. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiologic action of ghrelin // *Neuroendocrinology*. 2002. Vol. 76, No. 5. P. 316–324. DOI: 10.1159/000066629
17. Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L., et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin // *Horm Metab Res*. 2003. Vol. 35, No. 8. P. 455–459. DOI: 10.1055/s-2003-41801
18. Bali A., Jaggi A.S. An integrative review on role and mechanisms of ghrelin in stress, anxiety and depression // *Curr Drug Targets*. 2016. Vol. 17, No. 5. P. 495–507. DOI: 10.2174/1389450116666150518095650
19. Kageyama K., Kumata Y., Akimoto K., et al. Ghrelin stimulates corticotropin-releasing factor and vasopressin gene expression in rat hypothalamic 4B cells // *Stress*. 2011. Vol. 14, No. 5. P. 520–529. DOI: 10.3109/10253890.2011.558605
20. Kageyama K., Akimoto K., Yamagata S., et al. Dexamethasone stimulates the expression of ghrelin and its receptor in rat hypothalamic 4B cells // *Regul Pept*. 2012. Vol. 174, No. 1–3. P. 12–17. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.11.003
21. Aguilera G., Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons // *Front Neuroendocrinol*. 2012. Vol. 33, No. 1. P. 67–84. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.08.002
22. Deussing J.M., Chen A. The Corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response // *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98, No. 4. P. 2225–2286. DOI: 10.1152/physrev.00042.2017
23. Sawchenko P.E., Swanson L.W. Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain // *Fed Proc*. 1985. Vol. 44, No. 1 Pt 2. P. 221–227.
24. Foster M.T., Warne J.P., Ginsberg A.B., et al. Palatable foods, stress, and energy stores sculpt corticotropin-releasing factor, adrenocorticotropin, and corticosterone concentrations after restraint // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, No. 5. P. 2325–2333. DOI: 10.1210/en.2008-1426
25. Suemaru S., Hashimoto K., Hattori T., et al. Starvation-induced changes in rat brain corticotropin-releasing factor (CRF) and pituitary-adrenocortical response // *Life Sci*. 1986. Vol. 39, No. 13. P. 1161–1166. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90347-4
26. Cavagnini F., Croci M., Putignano P., et al. Glucocorticoids and neuroendocrine function // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000. Vol. 24, Suppl 2. P. S77–S79. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801284
27. Carlini V.P., Monzón M.E., Varas M.M., et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002. Vol. 299, No. 5. P. 739–743. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02740-7
28. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiologic CRF neurons in rodents // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 2. P. e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462
29. Willemsen 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
30. Li C., Chen P., Smith M.S. Corticotropin releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus are direct targets for neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus: an anterograde tracing study // *Brain Res*. 2000. Vol. 854, No. 1–2. P. 122–129. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)02324-0
31. Campbell R.E., Grove K.L., Smith M.S. Distribution of corticotropin releasing hormone receptor immunoreactivity in the rat hypothalamus: coexpression in neuropeptide Y and dopamine neurons in the arcuate nucleus // *Brain Res*. 2003. Vol. 973, No. 2. P. 223–232. DOI: 10.1016/s0006-8993(03)02487-9
32. Yakabi K., Noguchi M., Ohno S., et al. Urocortin 1 reduces food intake and ghrelin secretion via CRF(2) receptors // *Am*

- J Physiol Endocrinol Metab. 2011. Vol. 301, No. 1. P. E72–E82. DOI: 10.1152/ajpendo.00695.2010
- 33.** Luque R.M., Park S., Kineman R.D. Severity of the catabolic condition differentially modulates hypothalamic expression of growth hormone-releasing hormone in the fasted mouse: potential role of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, No. 1. P. 300–309. DOI: 10.1210/en.2006-0592
- 34.** Bchini-Hooft van Huijsduijnen O.B., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid levels in pre-obese and genetically obese (fa/fa) rats; potential regulation thereof by corticotropin-releasing factor // *J Neuroendocrinol*. 1993. Vol. 5, No. 4. P. 381–386. DOI: 10.1111/j.1365-2826.1993.tb00498.x
- 35.** Palmiter R.D., Erickson J.C., Hollopeter G., et al. Life without neuropeptide Y // *Recent Prog Horm Res*. 1998. Vol. 53. P. 163–199.
- 36.** Nakayama S., Nishiyama M., Iwasaki Y., et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) transgenic mice display hyperphagia with increased Agouti-related protein mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus // *Endocr J*. 2011. Vol. 58, No. 4. P. 279–286. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-370
- 37.** Suda T., Tozawa F., Iwai I., et al. Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus // *Brain Res Mol Brain Res*. 1993. Vol. 18, No. 4. P. 311–315. DOI: 10.1016/0169328x(93)90094-6
- 38.** Dimitrov E.L., DeJoseph M.R., Brownfield M.S., Urban J.H. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptors in the regulation of neuroendocrine corticotropin-releasing hormone neuronal activity // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, No. 8. P. 3666–3673. DOI: 10.1210/en.2006-1730
- 39.** Pleil K.E., Rinker J.A., Lowery-Gionta E.G., et al. NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking // *Nat Neurosci*. 2015. Vol. 18, No. 4. P. 545–552. DOI: 10.1038/nn.3972
- 40.** Kask A., Nguyen H.P., Pabst R., Von Hörsten S. Neuropeptide Y Y1 receptor-mediated anxiolysis in the dorsocaudal lateral septum: functional antagonism of corticotropin-releasing hormone-induced anxiety // *Neuroscience*. 2001. Vol. 104, No. 3. P. 799–806. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00116-6
- 41.** Maniam J., Morris M.J. The link between stress and feeding behavior // *Neuropharmacology*. 2012. Vol. 63, No. 1. P. 97–110. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.017
- 42.** Ciccocioppo R., Gehlert D.R., Ryabinin A., et al. Stress-related neuropeptides and alcoholism: CRH, NPY, and beyond // *Alcohol*. 2009. Vol. 43, No. 7. P. 491–498. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.08.003
- 43.** 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
- 44.** 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
- 45.** Hervieu G.J., Cluderay J.E., Harrison D.C., et al. 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)00033-11
- 46.** 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
- 47.** Bäckberg M., Hervieu G., Wilson S., Meister B. Orexin receptor-1 (OX-R1) immunoreactivity in chemically identified neurons of the hypothalamus: focus on orexin targets involved in control of food and water intake // *Eur J Neurosci*. 2002. Vol. 15, No. 2. P. 315–328. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01859.x
- 48.** Russell S.H., Small C.J., Dakin C.L., et al. The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis *in vivo* and *in vitro* in male rats // *J Neuroendocrinol*. 2001. Vol. 13, No. 6. P. 561–566. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2001.00672.x
- 49.** Samson W.K., Taylor M.M., Follwell M., Ferguson A.V. Orexin actions in hypothalamic paraventricular nucleus: physiological consequences and cellular correlates // *Regul Pept*. 2002. Vol. 104, No. 1–3. P. 97–103. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00353-6
- 50.** Bonnavion P., Jackson A.C., Carter M.E., de Lecea L. Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses // *Nat Commun*. 2015. Vol. 6. P. 6266. DOI: 10.1038/ncomms7266
- 51.** Blais A., Drouin G., Chaumontet C., et al. Impact of orexin-A treatment on food intake, energy metabolism and body weight in mice // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 1. P. e0169908. DOI: 10.1371/journal.pone.0169908
- 52.** Sutcliffe J.G., de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding // *J Neurosci Res*. 2000. Vol. 62, No. 2. P. 161–168. DOI: 10.1002/1097-4547(20001015)62:2<161::AID-JNR1>3.0.CO;2-1
- 53.** Slater P.G., Noches V., Gysling K. Corticotropin-releasing factor type-2 receptor and corticotropin-releasing factor-binding protein coexist in rat ventral tegmental area nerve terminals originated in the lateral hypothalamic area // *Eur J Neurosci*. 2016. Vol. 43, No. 2. P. 220–229. DOI: 10.1111/ejn.13113
- 54.** Horvath T.L., Peyron C., Diano S., et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system // *J Comp Neurol*. 1999. Vol. 415, No. 2. P. 145–159.
- 55.** Grafe L.A., Bhatnagar S. Orexins and stress // *Front Neuroendocrinol*. 2018. Vol. 51. P. 132–145. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.06.003
- 56.** Sargin D. The role of the orexin system in stress response // *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 154. P. 68–78. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.034
- 57.** James M.H., Campbell E.J., Dayas C.V. Role of the orexin/hypocretin system in stress-related psychiatric disorders // *Curr Top Behav Neurosci*. 2017. Vol. 33. P. 197–219. DOI: 10.1007/7854\_2016\_56
- 58.** Orozco-Cabal L., Pollandt S., Liu J., et al. Regulation of synaptic transmission by CRF receptors // *Rev Neurosci*. 2006. Vol. 17, No. 3. P. 279–307. DOI: 10.1515/revneuro.2006.17.3.279
- 59.** Ungless M.A., Singh V., Crowder T.L., et al. Corticotropin-releasing factor requires CRF binding protein to potentiate NMDA receptors via CRF receptor 2 in dopamine neurons // *Neuron*. 2003. Vol. 39, No. 3. P. 401–407. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00461-6
- 60.** Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology // *Endocr Rev*. 2006. Vol. 27, No. 3. P. 260–286. DOI: 10.1210/er.2005-0034
- 61.** Van Pett K., Viau V., Bittencourt J.C., et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse // *J Comp Neurol*. 2000. Vol. 428, No. 2. P. 191–212. DOI: 10.1002/1096-9861(20001211)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u
- 62.** Ungless M.A., Argilli E., Bonci A. Effects of stress and aversion on dopamine neurons: implications for addiction // *Neurosci Biobehav Rev*. 2010. Vol. 35, No. 2. P. 151–156. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.04.006

63. Korotkova T.M., Brown R.E., et al. Effects of arousal- and feeding-related neuropeptides on dopaminergic and GABAergic neurons in the ventral tegmental area of the rat // *Eur J Neurosci.* 2006. Vol. 23, No. 10. P. 2677–2685. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04792.x
64. Wanat M.J., Hopf F.W., Stuber G.D., et al. Corticotropin-releasing factor increases mouse ventral tegmental area dopamine neuron firing through a protein kinase C-dependent enhancement of  $I_h$  // *J Physiol.* 2008. Vol. 586, No. 8. P. 2157–2170. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.150078
65. Holly E.N., Boyson C.O., Montagud-Romero S., et al. Episodic social stress-escalated cocaine self-administration: role of phasic and tonic corticotropin releasing factor in the anterior and posterior ventral tegmental area // *J Neurosci.* 2016. Vol. 36, No. 14. P. 4093–4105. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2232-15.2016
66. Tagliaferro P., Morales M. Synapses between corticotropin-releasing factor-containing axon terminals and dopaminergic neurons in the ventral tegmental area are predominantly glutamatergic // *J Comp Neurol.* 2008. Vol. 506, No. 4. P. 616–626. DOI: 10.1002/cne.21576
67. Wang B., Shaham Y., Zitzman D., et al. Cocaine experience establishes control of midbrain glutamate and dopamine by corticotropin-releasing factor: a role in stress-induced relapse to drug seeking // *J Neurosci.* 2005. Vol. 25, No. 22. P. 5389–5396. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0955-05.2005
68. Fitzgerald L.W., Ortiz J., Hamedani A.G., Nestler E.J. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents // *J Neurosci.* 1996. Vol. 16, No. 1. P. 274–282. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-01-00274.1996
69. Whitaker L.R., Degoulet M., Morikawa H. Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning // *Neuron.* 2013. Vol. 77, No. 2. P. 335–345. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.11.022
70. Stelly C.E., Pomrenze M.B., Cook J.B., Morikawa H. Repeated social defeat stress enhances glutamatergic synaptic plasticity in the VTA and cocaine place conditioning // *Elife.* 2016. Vol. 5. P. e15448. DOI: 10.7554/eLife.15448
71. Beckstead M.J., Gantz S.C., Ford C.P., et al. CRF enhancement of GIRK channel-mediated transmission in dopamine neurons // *Neuropsychopharmacology.* 2009. Vol. 34, No. 8. P. 1926–1935. DOI: 10.1038/npp.2009.25
72. Lemos J.C., Wanat M.J., Smith J.S., et al. Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive // *Nature.* 2012. Vol. 490, No. 7420. P. 402–406. DOI: 10.1038/nature11436
73. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions // *Endocr Rev.* 1984. Vol. 5, No. 1. P. 25–44. DOI: 10.1210/edrv-5-1-25
74. Lambert W.M., Xu C.F., Neubert T.A., et al. Brain-derived neurotrophic factor signaling rewrites the glucocorticoid transcriptome via glucocorticoid receptor phosphorylation // *Mol Cell Biol.* 2013. Vol. 33, No. 18. P. 3700–3714. DOI: 10.1128/MCB.00150-13
75. Weikum E.R., Knuesel M.T., Ortlund E.A., Yamamoto K.R. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017. Vol. 18, No. 3. P. 159–174. DOI: 10.1038/nrm.2016.152
76. Makara G.B., Haller J. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications // *Prog Neurobiol.* 2001. Vol. 65, No. 4. P. 367–390. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00012-0
77. Groeneweg F.L., Karst H., de Kloet E.R., Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signaling // *Mol Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 350, No. 2. P. 299–309. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.020
78. Morimoto M., Morita N., Ozawa H., et al. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study // *Neurosci Res.* 1996. Vol. 26, No. 3. P. 235–269. DOI: 10.1016/S0168-0102(96)01105-4
79. Vyas S., Rodrigues A.J., Silva J.M., et al. Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration // *Neural Plast.* 2016. Vol. 2016. P. 6391686. DOI: 10.1155/2016/6391686
80. Brain Reward Systems and Abuse. Engel J., Orelund L., et al. editors. Raven Press: New York, 1987. 198 p.
81. Orchinik M., Licht P., Crews D. Plasma steroid concentrations change in response to sexual behavior in *Bufo marinus* // *Horm Behav.* 1988. Vol. 22, No. 3. P. 338–350. DOI: 10.1016/0018-506X(88)90006-2
82. 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
83. Honma K.I., Honma S., Hiroshige T. Feeding-associated corticosterone peak in rats under various feeding cycles // *Am J Physiol.* 1984. Vol. 246, No. 5 Pt 2. P. R721–R726. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.246.5.R721
84. Krieger D.T. Food and water restriction shifts corticosterone, temperature, activity and brain amine periodicity // *Endocrinology.* 1974. Vol. 95, No. 5. P. 1195–1201. DOI: 10.1210/endo-95-5-1195
85. Epel E., Lapidus R., McEwen B., Brownell K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior // *Psychoneuroendocrinology.* 2001. Vol. 26, No. 1. P. 37–49. DOI: 10.1016/S0306-4530(00)00035-4
86. Ulrich-Lai Y.M., Christiansen A.M., Ostrander M.M., et al. Pleasurable behaviors reduce stress via brain reward pathways // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. Vol. 107, No. 47. P. 20529–20534. DOI: 10.1073/pnas.1007740107
87. Bell M.E., Bhatnagar S., Liang J., et al. Voluntary sucrose ingestion, like corticosterone replacement, prevents the metabolic deficits of adrenalectomy // *J Neuroendocrinol.* 2000. Vol. 12, No. 5. P. 461–470. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00488.x
88. Bhatnagar S., Bell M.E., Liang J., et al. Corticosterone facilitates saccharin intake in adrenalectomized rats: does corticosterone increase stimulus salience? // *J Neuroendocrinol.* 2000. Vol. 12, No. 5. P. 453–460. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00487.x
89. Dallman M.F., Pecoraro N.C., la Fleur S.E. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity // *Brain Behav Immun.* 2005. Vol. 19, No. 4. P. 275–280. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.11.004
90. Micco D.J. Jr, McEwen B.S., Shein W. Modulation of behavioral inhibition in appetitive extinction following manipulation of adrenal steroids in rats: implications for involvement of the hippocampus // *J Comp Physiol Psychol.* 1979. Vol. 93, No. 2. P. 323–329. DOI: 10.1037/h0077560
91. Weiss J.M., McEwen B.S., Silva M.T., Kalkut M. Pituitary-adrenal alterations and fear responding // *Am J Physiol.* 1970. Vol. 218, No. 3. P. 864–868. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.218.3.864
92. Piazza P.V., Deroche V., Deminière J.M., et al. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90, No. 24. P. 11738–11742. DOI: 10.1073/pnas.90.24.11738
93. Deroche V., Piazza P.V., Deminière J.M., et al. Rats orally self-administer corticosterone // *Brain Res.* 1993. Vol. 622, No. 1–2. P. 315–320. DOI: 10.1016/0006-8993(93)90837-d



94. Piazza P.V., Barrot M., Rougé-Pont F., et al. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, No. 26. P. 15445–15450. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15445
95. Badiani A., Morano M.I., Akil H., Robinson T.E. Circulating adrenal hormones are not necessary for the development of sensitization to the psychomotor activating effects of amphetamine // *Brain Res*. 1995. Vol. 673, No. 1. P. 13–24. DOI: 10.1016/0006-8993(94)01365-0
96. Piazza P.V., Rougé-Pont F., Deroche V., et al. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, No. 16. P. 8716–8720. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8716
97. Lewis E.J., Harrington C.A., Chikaraishi D.M. Transcriptional regulation of the tyrosine hydroxylase gene by glucocorticoid and cyclic AMP // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987. Vol. 84, No. 11. P. 3550–3554. DOI: 10.1073/pnas.84.11.3550
98. Ortiz J., DeCaprio J.L., Kosten T.A., Nestler E.J. Strain-selective effects of corticosterone on locomotor sensitization to cocaine and on levels of tyrosine hydroxylase and glucocorticoid receptor in the ventral tegmental area // *Neuroscience*. 1995. Vol. 67, No. 2. P. 383–397. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00018-e
99. Rani C.S., Elango N., Wang S.S., et al. Identification of an activator protein-1-like sequence as the glucocorticoid response element in the rat tyrosine hydroxylase gene // *Mol Pharmacol*. 2009. Vol. 75, No. 3. P. 589–598. DOI: 10.1124/mol.108.051219
100. Busceti C.L., Ferese R., Bucci D., et al. Corticosterone upregulates gene and protein expression of catecholamine markers in organotypic brainstem cultures // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 12. P. 2901. DOI: 10.3390/ijms20122901
101. Niwa M., Jaaro-Peled H., Tankou S., et al. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6117. P. 335–339. DOI: 10.1126/science.1226931
102. Núñez C., Földes A., Pérez-Flores D., et al. Elevated glucocorticoid levels are responsible for induction of tyrosine hydroxylase mRNA expression, phosphorylation, and enzyme activity in the nucleus of the solitary tract during morphine withdrawal // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, No. 7. P. 3118–3127. DOI: 10.1210/en.2008-1732
103. Jalali Mashayekhi F., Rasti M., Khoshdel Z., Owji A.A. Expression levels of the tyrosine hydroxylase gene and histone modifications around its promoter in the locus coeruleus and ventral tegmental area of rats during forced abstinence from morphine // *Eur Addict Res*. 2018. Vol. 24, No. 6. P. 304–311. DOI: 10.1159/000495362
104. Phuc Le P., Friedman J.R., Schug J., et al. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks // *PLoS Genet*. 2005. Vol. 1, No. 2. P. e16. DOI: 10.1371/journal.pgen.0010016
105. Lindley S.E., Bengoechea T.G., Schatzberg A.F., Wong D.L. Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 21, No. 3. P. 399–407. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00103-1
106. Ho-Van-Hap A., Babineau L.M., Berlinguet L. Hormonal action on monoamine oxidase activity in rats // *Can J Biochem*. 1967. Vol. 45, No. 3. P. 355–362. DOI: 10.1139/o67-042
107. Caesar P.M., Collins G.G., Sandler M. Catecholamine metabolism and monoamine oxidase activity in adrenalectomized rats // *Biochem Pharmacol*. 1970. Vol. 19, No. 3. P. 921–926. DOI: 10.1016/0006-2952(70)90255-8
108. Parvez H., Parvez S. The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical steroids // *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1973. Vol. 73, No. 3. P. 509–517. DOI: 10.1530/acta.0.0730509
109. Rothschild A.J., Langlais P.J., Schatzberg A.F., et al. The effects of a single acute dose of dexamethasone on monoamine and metabolite levels in rat brain // *Life Sci*. 1985. Vol. 36, No. 26. P. 2491–2501. DOI: 10.1016/0024-3205(85)90145-6
110. Veals J.W., Korduba C.A., Symchowicz S. Effect of dexamethasone on monoamine oxidase inhibition by iproniazid in rat brain // *Eur J Pharmacol*. 1977. Vol. 41, No. 3. P. 291–299. DOI: 10.1016/0014-2999(77)90322-3
111. Iversen L.L., Salt P.J. Inhibition of catecholamine Uptake-2 by steroids in the isolated rat heart // *Br J Pharmacol*. 1970. Vol. 40, No. 3. P. 528–530. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1970.tb10637.x
112. Williams P.B., Hudgins P.M. Actions of hydrocortisone, desoxycorticosterone acetate and progesterone on 14C-norepinephrine uptake and metabolism by rabbit aorta // *Pharmacology*. 1973. Vol. 9, No. 5. P. 262–269. DOI: 10.1159/000136394
113. Gilad G.M., Rabey J.M., Gilad V.H. Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress // *Life Sci*. 1987. Vol. 40, No. 25. P. 2401–2408. DOI: 10.1016/0024-3205(87)90754-5
114. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П. Гормоны гипоталамо-надпочечниковой системы в механизмах мозгового подкрепления // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 35–51.
115. Selye H. *Stress: The Physiology and the Pathology of Exposure to Stress*. Montreal: Acta Medica Publication, 1950.
116. Sugama S., Kakinuma Y. Loss of dopaminergic neurons occurs in the ventral tegmental area and hypothalamus of rats following chronic stress: Possible pathogenetic loci for depression involved in Parkinson's disease // *Neurosci Res*. 2016. Vol. 111. P. 48–55. DOI: 10.1016/j.neures.2016.04.008
117. Kaska S., Brunk R., Kechner M., Mazei-Robison M. Regulation of cytoskeletal remodeling proteins in the ventral tegmental area by morphine, stress, and TORC2 // *FASEB J*. 2017. Vol. 31, No. S1. P. 985.12. DOI: 10.1096/fasebj.31.1\_supplement.985.12
118. Douma E.H., de Kloet E.R. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons // *Neurosci Biobehav Rev*. 2020. Vol. 108. P. 48–77. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.015
119. Krishnan V., Han M.H., Graham D.L., et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions // *Cell*. 2007. Vol. 131, No. 2. P. 391–404. DOI: 10.1016/j.cell.2007.09.018
120. Qu Y., Yang C., Ren Q., et al. Regional differences in dendritic spine density confer resilience to chronic social defeat stress // *Acta Neuropsychiatr*. 2018. Vol. 30, No. 2. P. 117–122. DOI: 10.1017/neu.2017.16
121. Holly E.N., Miczek K.A. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress // *Psychopharmacology (Berl)*. 2016. Vol. 233, No. 2. P. 163–186. DOI: 10.1007/s00213-015-4151-3
122. Ungless M.A., Magill P.J., Bolam J.P. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli // *Science*. 2004. Vol. 303, No. 5666. P. 2040–2042. DOI: 10.1126/science.1093360
123. Brischoux F., Chakraborty S., Brierley D.I., Ungless M.A. Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106, No. 12. P. 4894–4899. DOI: 10.1073/pnas.0811507106



124. Navratilova E., Xie J.Y., Okun A., et al. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Vol. 109, No. 50. P. 20709–20713. DOI: 10.1073/pnas.1214605109
125. Cohen J.Y., Haesler S., Vong L., et al. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area // *Nature*. 2012. Vol. 482, No. 7383. P. 85–88. DOI: 10.1038/nature10754
126. Lammel S., Lim B.K., Malenka R.C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system // *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B(00):351–359. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.019
127. Шевелева М.В., Лебедев А.А., Роик Р.О., Шабанов П.Д. 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.
128. Valentino R.J., Van Bockstaele E. Endogenous opioids: opposing stress with a cost // *F1000Prime Rep*. 2015. Vol. 7. P. 58. DOI: 10.12703/P7-58
129. Fields H.L., Margolis E.B. Understanding opioid reward // *Trends Neurosci*. 2015. Vol. 38, No. 4. P. 217–225. DOI: 10.1016/j.tins.2015.01.002
130. Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L. Reward processing by the opioid system in the brain // *Physiol Rev*. 2009. Vol. 89, No. 4. P. 1379–1412. DOI: 10.1152/physrev.00005.2009
131. Toubia T., Khalife T. The endogenous opioid system: role and dysfunction caused by opioid therapy // *Clin Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 62, No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000409
132. Devine D.P., Wise R.A. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats // *J Neurosci*. 1994. Vol. 14, No. 4. P. 1978–1984. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-04-01978.1994
133. Kudo T., Konno K., Uchigashima M., et al. GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis // *Eur J Neurosci*. 2014. Vol. 39, No. 11. P. 1796–1809. DOI: 10.1111/ejn.12503
134. James A., Williams J. Basic opioid pharmacology an update // *Br J Pain*. 2020. Vol. 14, No. 2. P. 115–121. DOI: 10.1177/2049463720911986
135. Pasternak G.W. Mu opioid pharmacology: 40 years to the promised land // *Adv Pharmacol*. 2018. Vol. 82. P. 261–291. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.006
136. Mercer A.J., Hentges S.T., Meshul C.K., Low M.J. Unraveling the central proopiomelanocortin neural circuits. *Front Neurosci*. 2013. Vol. 7. P. 19. DOI: 10.3389/fnins.2013.00019
137. Qiu J., Wagner E.J., Rønnekleiv O.K., Kelly M.J. Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurones via activation of TRPC5 channels // *J Neuroendocrinol*. 2018. Vol. 30, No. 2. P. 10.1111/jne.12501. DOI: 10.1111/jne.12501
138. Ghamari-Langroudi M., Colmers W.F., Cone R.D. PYY3-36 inhibits the action potential firing activity of POMC neurons of arcuate nucleus through postsynaptic Y2 receptors // *Cell Metab*. 2005. Vol. 2, No. 3. P. 191–199. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.08.003
139. Chen S.R., Chen H., Zhou J.J., et al. Ghrelin receptors mediate ghrelin-induced excitation of agouti-related protein/neuropeptide Y but not pro-opiomelanocortin neurons // *J Neurochem*. 2017. Vol. 142, No. 4. P. 512–520. DOI: 10.1111/jnc.14080
140. Romero-Picó A., Vázquez M.J., González-Touceda D., et al. Hypothalamic  $\kappa$ -opioid receptor modulates the orexigenic effect of ghrelin // *Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 38, No. 7. P. 1296–1307. DOI: 10.1038/npp.2013.28
141. Bodnar R.J. Endogenous opioid modulation of food intake and body weight: Implications for opioid influences upon motivation and addiction // *Peptides*. 2019. Vol. 116. P. 42–62. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.04.00
142. 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
143. Barnes M.J., Primeaux S.D., Bray G.A. Food deprivation increases the mRNA expression of micro-opioid receptors in the ventral medial hypothalamus and arcuate nucleus // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008. Vol. 295, No. 5. P. R1385–R1390. DOI: 10.1152/ajpregu.00030.2008
144. Skibicka K.P., Shirazi R.H., Hansson C., Dickson S.L. 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
145. Melis M., Gessa G.L., Diana M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000. Vol. 24, No. 6. P. 993–1006. DOI: 10.1016/S0278-5846(00)00119-6
146. Spanagel R., Herz A., Shippenberg T.S. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992. Vol. 89, No. 6. P. 2046–2050. DOI: 10.1073/pnas.89.6.2046
147. Wenzel J.M., Cheer J.F. Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43, No. 1. P. 103–115. DOI: 10.1038/npp.2017.126
148. Everett T.J., Gomez D.M., Hamilton L.R., Oleson E.B. Endocannabinoid modulation of dopamine release during reward seeking, interval timing, and avoidance // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021. Vol. 104. P. 110031. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110031
149. Hayward M.D., Pintar J.E., Low M.J. Selective reward deficit in mice lacking beta-endorphin and enkephalin // *J Neurosci*. 2002. Vol. 22, No. 18. P. 8251–8258. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08251.2002
150. Kola B., Hubina E., Tucci S.A., et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, No. 26. P. 25196–25201. DOI: 10.1074/jbc.C500175200
151. Al Massadi O., Nogueiras R., Dieguez C., Girault J.A. Ghrelin and food reward // *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 148. P. 131–138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.001
152. Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors // *Pharmacol Rev*. 2002. Vol. 54, No. 2. P. 161–202. DOI: 10.1124/pr.54.2.161
153. Hua T., Vemuri K., Pu M., et al. Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1 // *Cell*. 2016. Vol. 167, No. 3. P. 750–762.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.004
154. Piazza P.V., Cota D., Marsicano G. The CB1 Receptor as the cornerstone of exostasis // *Neuron*. 2017. Vol. 93, No. 6. P. 1252–1274. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.002
155. Kola B., Farkas I., Christ-Crain M., et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, No. 3. P. e1797. DOI: 10.1371/journal.pone.0001797
156. Kirkham T.C., Williams C.M., Fezza F., Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation

- to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol // *Br J Pharmacol*. 2002. Vol. 136, No. 4. P. 550–557. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704767
- 157.** Di S., Malcher-Lopes R., Halmos K.C., Tasker J.G. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism // *J Neurosci*. 2003. Vol. 23, No. 12. P. 4850–4857. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003
- 158.** Di S., Malcher-Lopes R., Marcheselli V.L., et al. Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and gamma-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146, No. 10. P. 4292–4301. DOI: 10.1210/en.2005-0610
- 159.** Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M., Kirkham T.C. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin // *Br J Pharmacol*. 2004. Vol. 143, No. 5. P. 520–523. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705968
- 160.** Kirkham T.C. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure // *Int Rev Psychiatry*. 2009. Vol. 21, No. 2. P. 163–171. DOI: 10.1080/09540260902782810
- 161.** French E.D. delta9-Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors // *Neurosci Lett*. 1997. Vol. 226, No. 3. P. 159–162. DOI: 10.1016/s0304-3940(97)00278-4
- 162.** Solinas M., Justinova Z., Goldberg S.R., Tanda G. Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats // *J Neurochem*. 2006. Vol. 98, No. 2. P. 408–419. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03880.x
- 163.** Melis T., Succu S., Sanna F., et al. The cannabinoid antagonist SR141716A (Rimonabant) reduces the increase of extra-cellular dopamine release in the rat nucleus accumbens induced by a novel high palatable food // *Neurosci Lett*. 2007. Vol. 419, No. 3. P. 231–235. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.04.012
- 164.** Oleson E.B., Beckert M.V., Morra J.T., et al. Endocannabinoids shape accumbal encoding of cue-motivated behavior via CB1 receptor activation in the ventral tegmentum // *Neuron*. 2012. Vol. 73, No. 2. P. 360–373. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.018
- 165.** Sustkova-Fiserova M., Charalambous C., Havlickova T., et al. Alterations in rat accumbens endocannabinoid and GABA content during fentanyl treatment: the role of ghrelin // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, No. 11. P. 2486. DOI: 10.3390/ijms18112486
- 166.** Kalafateli A.L., Vallöf D., Jörnulf J.W., et al. A cannabinoid receptor antagonist attenuates ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system in mice // *Physiol Behav*. 2018. Vol. 184. P. 211–219. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.12.005
- 167.** Gómez-Cañas M., Rodríguez-Cueto C., Satta V., et al. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets // *Methods in Molecular Biology*. 2022. Vol. 2576. P. 67–94. DOI: 10.1007/978-1-0716-2728-0\_6
- 168.** Busquets-Garcia A., Bains J., Marsicano G. CB<sub>1</sub> Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43, No. 1. P. 4–20. DOI: 10.1038/npp.2017.206
- 169.** Schultz W. Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response // *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17, No. 3. P. 183–195. DOI: 10.1038/nrn.2015.26
- 170.** 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
- 171.** Skibicka K.P., Hansson C., Egecioglu E., Dickson S.L. 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
- 172.** Shi L., Bian X., Qu Z., et al. Peptide hormone ghrelin enhances neuronal excitability by inhibition of Kv7/KCNQ channels // *Nat Commun*. 2013. Vol. 4. P. 1435. DOI: 10.1038/ncomms2439
- 173.** Wellman M., Abizaid A. Growth hormone secretagogue receptor dimers: a new pharmacological target // *eNeuro*. 2015. Vol. 2, No. 2. P. ENEURO.0053–14.2015. DOI: 10.1523/ENEURO.0053-14.2015
- 174.** Cornejo M.P., Mustafá E.R., Barrile F., et al. The intriguing ligand-dependent and ligand-independent actions of the growth hormone secretagogue receptor on reward-related behaviors // *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. Vol. 120. P. 401–416. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.017
- 175.** Hunt D.L., Castillo P.E. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications // *Curr Opin Neurobiol*. 2012. Vol. 22, No. 3. P. 496–508. DOI: 10.1016/j.conb.2012.01.007
- 176.** Volianskis A., France G., Jensen M.S., et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors // *Brain Res*. 2015. Vol. 1621. P. 5–16. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.016
- 177.** Diering G.H., Huganir R.L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity // *Neuron*. 2018. Vol. 100, No. 2. P. 314–329. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.018
- 178.** Charlety P.J., Grenhoff J., Chergui K., et al. Burst firing of mesencephalic dopamine neurons is inhibited by somatodendritic application of kynurenate // *Acta Physiol Scand*. 1991. Vol. 142, No. 1. P. 105–112. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1991.tb09134.x
- 179.** Engberg G., Kling-Petersen T., Nissbrandt H. GABAB-receptor activation alters the firing pattern of dopamine neurons in the rat substantia nigra // *Synapse*. 1993. Vol. 15, No. 3. P. 229–238. DOI: 10.1002/syn.890150308
- 180.** 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
- 181.** 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
- 182.** Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. 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
- 183.** Bouarab C., Thompson B., Polter A.M. VTA GABA Neurons at the interface of stress and reward // *Front Neural Circuits*. 2019. Vol. 13. P. 78. DOI: 10.3389/fncir.2019.00078
- 184.** Ostrovnikov A., Thomas A.M., Kimmey B.A., et al. Stress increases ethanol self-administration via a shift toward excitatory GABA signaling in the ventral tegmental area // *Neuron*. 2016. Vol. 92, No. 2. P. 493–504. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.09.029
- 185.** Niehaus J.L., Murali M., Kauer J.A. Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area // *Eur J Neurosci*. 2010. Vol. 32, No. 1. P. 108–117. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07256.x
- 186.** Nugent F.S., Penick E.C., Kauer J.A. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses // *Nature*. 2007. Vol. 446, No. 39. P. 1086–1090. DOI: 10.1038/nature05726

187. Tung L.W., Lu G.L., Lee Y.H., et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons // *Nat Commun.* 2016. Vol. 7. P. 12199. DOI: 10.1038/ncomms12199
188. 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
189. 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
190. Hainmueller T., Bartos M. Parallel emergence of stable and dynamic memory engrams in the hippocampus // *Nature.* 2018. Vol. 558, No. 7709. P. 292–296. DOI: 10.1038/s41586-018-0191-2
191. Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance // *Nat Neurosci.* 2006. Vol. 9, No. 3. P. 381–388. DOI: 10.1038/nn1656
192. Carlini V.P., Varas M.M., Cragolini A.B., et al. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin // *Biochem Biophys Res Commun.* 2004. Vol. 313, No. 3. P. 635–641. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.150
193. Chen L., Xing T., Wang M., et al. Local infusion of ghrelin enhanced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory through activation of phosphoinositide 3-kinase in the dentate gyrus of adult rats // *Eur J Neurosci.* 2011. Vol. 33, No. 2. P. 266–275. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07491.x
194. Davis J.F., Choi D.L., Clegg D.J., Benoit S.C. Signaling through the ghrelin receptor modulates hippocampal function and meal anticipation in mice // *Physiol Behav.* 2011. Vol. 103, No. 1. P. 39–43. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.10.017
195. Albarran-Zeckler R.G., Brantley A.F., Smith R.G. Growth hormone secretagogue receptor (GHS-R1a) knockout mice exhibit improved

- spatial memory and deficits in contextual memory // *Behav Brain Res.* 2012. Vol. 232, No. 1. P. 13–19. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.03.012
196. Nicoll R.A. A Brief History of Long-Term Potentiation // *Neuron.* 2017. Vol. 93, No. 2. P. 281–290. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.12.015
197. Ribeiro L.F., Catarino T., Santos S.D., et al. Ghrelin triggers the synaptic incorporation of AMPA receptors in the hippocampus // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. Vol. 111, No. 1. P. E149–E158. DOI: 10.1073/pnas.1313798111
198. Berrou L., Isokawa M. Ghrelin promotes reorganization of dendritic spines in cultured rat hippocampal slices // *Neurosci Lett.* 2012. Vol. 516, No. 2. P. 280–284. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.009
199. Kern A., Mavrikaki M., Ullrich C., et al. Hippocampal Dopamine/DRD1 Signaling Dependent on the Ghrelin Receptor // *Cell.* 2015. Vol. 163, No. 5. P. 1176–1190. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.062
200. Martínez Damonte V., Rodríguez S.S., Raingo J. Growth hormone secretagogue receptor constitutive activity impairs voltage-gated calcium channel-dependent inhibitory neurotransmission in hippocampal neurons // *J Physiol.* 2018. Vol. 596, No. 22. P. 5415–5428. DOI: 10.1111/JP276256
201. Kanoski S.E., Fortin S.M., Ricks K.M., Grill H.J. Ghrelin signaling in the ventral hippocampus stimulates learned and motivational aspects of feeding via PI3K-Akt signaling // *Biol Psychiatry.* 2013. Vol. 73, No. 9. P. 915–923. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.002
202. Quraishi S.A., Paladini C.A. Chapter 18. Plasticity in Dopamine Neurons. Steiner H., Tseng K.Y., editors. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* (2nd ed.), Elsevier, 2017. 1036 p.
203. Chevalyere V., Castillo P.E. Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability // *Neuron.* 2003. Vol. 38, No. 3. P. 461–472. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00235-6
204. Chevalyere V., Castillo P.E. Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus // *Neuron.* 2004. Vol. 43, No. 6. P. 871–881. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.03

## REFERENCES

1. 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
2. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology.* 2001;74(3):143–147. DOI: 10.1159/000054680
3. Kristensson E, Sundqvist M, Astin M, et al. Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. *Regul Pept.* 2006; 134(2–3):114–117. DOI: 10.1016/j.regpep.2006.02.003
4. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci.* 2008;11(7):752–753. DOI: 10.1038/nn.2139
5. Chuang JC, Perello M, Sakata I, et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(7): 2684–2692. DOI: 10.1172/JCI57660
6. Ochi M, Tominaga K, Tanaka F, et al. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats. *Life Sci.* 2008;82(15–16):862–868. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.01.020
7. Stengel A, Wang L, Taché Y. Stress-related alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: mechanisms

- and functional implications. *Peptides.* 2011;32(11):2208–2217. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.002
8. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010;13(10):1161–1169. DOI: 10.1038/nn.2647
9. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2010;32(4):632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
10. Rouach V, Bloch M, Rosenberg N, et al. The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(6):693–702. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.04.010
11. Raspopow K, Abizaid A, Matheson K, Anisman H. Psychosocial stressor effects on cortisol and ghrelin in emotional and non-emotional eaters: influence of anger and shame. *Horm Behav.* 2010;58(4):677–684. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.003
12. Zhao TJ, Sakata I, Li RL, et al. Ghrelin secretion stimulated by (beta)1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15868–15873. DOI: 10.1073/pnas.1011116107



13. Munding TO, Cummings DE, Taborsky GJ Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology*. 2006;147(6):2893–2901. DOI: 10.1210/en.2005-1182
14. Sgoifo A, Koolhaas J, De Boer S, et al. Social stress, autonomic neural activation, and cardiac activity in rats. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(7):915–923. DOI: 10.1016/s0149-7634(99)00025-1
15. 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
16. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, et al. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiologic action of ghrelin. *Neuroendocrinology*. 2002;76(5):316–324. DOI: 10.1159/000066629
17. Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res*. 2003;35(8):455–459. DOI: 10.1055/s-2003-41801
18. Bali A, Jaggi AS. An Integrative review on role and mechanisms of ghrelin in stress, anxiety and depression. *Curr Drug Targets*. 2016;17(5):495–507. DOI: 10.2174/1389450116666150518095650
19. Kageyama K, Kumata Y, Akimoto K, et al. Ghrelin stimulates corticotropin-releasing factor and vasopressin gene expression in rat hypothalamic 4B cells. *Stress*. 2011;14(5):520–529. DOI: 10.3109/10253890.2011.558605
20. Kageyama K, Akimoto K, Yamagata S, et al. Dexamethasone stimulates the expression of ghrelin and its receptor in rat hypothalamic 4B cells. *Regul Pept*. 2012;174(1–3):12–17. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.11.003
21. Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(1):67–84. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.08.002
22. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2225–2286. DOI: 10.1152/physrev.00042.2017
23. Sawchenko PE, Swanson LW. Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Fed Proc*. 1985;44(1 Pt 2):221–227.
24. Foster MT, Warne JP, Ginsberg AB, et al. Palatable foods, stress, and energy stores sculpt corticotropin-releasing factor, adrenocorticotropin, and corticosterone concentrations after restraint. *Endocrinology*. 2009;150(5):2325–2333. DOI: 10.1210/en.2008-1426
25. Suemaru S, Hashimoto K, Hattori T, et al. Starvation-induced changes in rat brain corticotropin-releasing factor (CRF) and pituitary-adrenocortical response. *Life Sci*. 1986;39(13):1161–1166. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90347-4
26. Cavagnini F, Croci M, Putignano P, et al. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(Suppl 2):S77–S79. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801284
27. Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;299(5):739–743. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02740-7
28. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiologic CRF neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2): e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462
29. 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
30. Li C, Chen P, Smith MS. Corticotropin releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus are direct targets for neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus: an anterograde tracing study. *Brain Res*. 2000;854(1–2):122–129. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)02324-0
31. Campbell RE, Grove KL, Smith MS. Distribution of corticotropin releasing hormone receptor immunoreactivity in the rat hypothalamus: coexpression in neuropeptide Y and dopamine neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res*. 2003;973(2):223–232. DOI: 10.1016/s0006-8993(03)02487-9
32. Yakabi K, Noguchi M, Ohno S, et al. Urocortin 1 reduces food intake and ghrelin secretion via CRF(2) receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(1): E72–E82. DOI: 10.1152/ajpendo.00695.2010
33. Luque RM, Park S, Kineman RD. Severity of the catabolic condition differentially modulates hypothalamic expression of growth hormone-releasing hormone in the fasted mouse: potential role of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 2007;148(1):300–309. DOI: 10.1210/en.2006-0592
34. Bchini-Hoof van Huijsduijn OB, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid levels in pre-obese and genetically obese (fa/fa) rats; potential regulation thereof by corticotropin-releasing factor. *J Neuroendocrinol*. 1993;5(4):381–386. DOI: 10.1111/j.1365-2826.1993.tb00498.x
35. Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, et al. Life without neuropeptide Y. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:163–199.
36. Nakayama S, Nishiyama M, Iwasaki Y, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) transgenic mice display hyperphagia with increased Agouti-related protein mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus. *Endocr J*. 2011;58(4):279–286. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-370
37. Suda T, Tozawa F, Iwai I, et al. Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1993;18(4):311–315. DOI: 10.1016/0169-328x(93)90094-6
38. Dimitrov EL, DeJoseph MR, Brownfield MS, Urban JH. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptors in the regulation of neuroendocrine corticotropin-releasing hormone neuronal activity. *Endocrinology*. 2007;148(8):3666–3673. DOI: 10.1210/en.2006-1730
39. Pleil KE, Rinker JA, Lowery-Gionta EG, et al. NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking. *Nat Neurosci*. 2015;18(4):545–552. DOI: 10.1038/nn.3972
40. Kask A, Nguyen HP, Pabst R, Von Hörsten S. Neuropeptide Y Y1 receptor-mediated anxiolysis in the dorsocaudal lateral septum: functional antagonism of corticotropin-releasing hormone-induced anxiety. *Neuroscience*. 2001;104(3):799–806. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00116-6
41. 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
42. Ciccocioppo R, Gehlert DR, Ryabinin A, et al. Stress-related neuropeptides and alcoholism: CRH, NPY, and beyond. *Alcohol*. 2009;43(7):491–498. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.08.003
43. 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
44. 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



45. 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)00033-11
46. 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
47. Bäckberg M, Hervieu G, Wilson S, Meister B. Orexin receptor-1 (OX-R1) immunoreactivity in chemically identified neurons of the hypothalamus: focus on orexin targets involved in control of food and water intake. *Eur J Neurosci*. 2002;15(2):315–328. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01859.x
48. Russell SH, Small CJ, Dakin CL, et al. The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis *in vivo* and *in vitro* in male rats. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(6):561–566. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2001.00672.x
49. Samson WK, Taylor MM, Follwell M, Ferguson AV. Orexin actions in hypothalamic paraventricular nucleus: physiological consequences and cellular correlates. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):97–103. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00353-6
50. Bonnavion P, Jackson AC, Carter ME, de Lecea L. Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses. *Nat Commun*. 2015;6:6266. DOI: 10.1038/ncomms7266
51. Blais A, Drouin G, Chaumontet C, et al. Impact of orexin-A treatment on food intake, energy metabolism and body weight in mice. *PLoS One*. 2017;12(1): e0169908. DOI: 10.1371/journal.pone.0169908
52. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res*. 2000;62(2):161–168. DOI: 10.1002/1097-4547(20001015)62:2<161::AID-JNRI>3.0.CO;2-1
53. Slater PG, Noches V, Gysling K. Corticotropin-releasing factor type-2 receptor and corticotropin-releasing factor-binding protein coexist in rat ventral tegmental area nerve terminals originated in the lateral hypothalamic area. *Eur J Neurosci*. 2016;43(2):220–229. DOI: 10.1111/ejn.13113
54. Horvath TL, Peyron C, Diano S, et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J Comp Neurol*. 1999;415(2):145–159.
55. Grafe LA, Bhatnagar S. Orexins and stress. *Front Neuroendocrinol*. 2018;51:132–145. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.06.003
56. Sargin D. The role of the orexin system in stress response. *Neuropharmacology*. 2019;154:68–78. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.034
57. James MH, Campbell EJ, Dayas CV. Role of the orexin/hypocretin system in stress-related psychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;33:197–219. DOI: 10.1007/7854\_2016\_56
58. Orozco-Cabal L, Pollandt S, Liu J, et al. Regulation of synaptic transmission by CRF receptors. *Rev Neurosci*. 2006;17(3):279–307. DOI: 10.1515/revneuro.2006.17.3.279
59. Ungless MA, Singh V, Crowder TL, et al. Corticotropin-releasing factor requires CRF binding protein to potentiate NMDA receptors via CRF receptor 2 in dopamine neurons. *Neuron*. 2003;39(3):401–407. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00461-6
60. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev*. 2006;27(3):260–286. DOI: 10.1210/er.2005-0034
61. Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol*. 2000;428(2):191–212. DOI: 10.1002/1096-9861(20001211)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u
62. Ungless MA, Argilli E, Bonci A. Effects of stress and aversion on dopamine neurons: implications for addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(2):151–156. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.04.006
63. Korotkova TM, Brown RE, et al. Effects of arousal- and feeding-related neuropeptides on dopaminergic and GABAergic neurons in the ventral tegmental area of the rat. *Eur J Neurosci*. 2006;23(10):2677–2685. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04792.x
64. Wanat MJ, Hopf FW, Stuber GD, et al. Corticotropin-releasing factor increases mouse ventral tegmental area dopamine neuron firing through a protein kinase C-dependent enhancement of  $I_h$ . *J Physiol*. 2008;586(8):2157–2170. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.150078
65. Holly EN, Boyson CO, Montagud-Romero S, et al. Episodic social stress-escalated cocaine self-administration: role of phasic and tonic corticotropin releasing factor in the anterior and posterior ventral tegmental area. *J Neurosci*. 2016;36(14):4093–4105. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2232-15.2016
66. Tagliaferro P, Morales M. Synapses between corticotropin-releasing factor-containing axon terminals and dopaminergic neurons in the ventral tegmental area are predominantly glutamatergic. *J Comp Neurol*. 2008;506(4):616–626. DOI: 10.1002/cne.21576
67. Wang B, Shaham Y, Zitzman D, et al. Cocaine experience establishes control of midbrain glutamate and dopamine by corticotropin-releasing factor: a role in stress-induced relapse to drug seeking. *J Neurosci*. 2005;25(22):5389–5396. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0955-05.2005
68. Fitzgerald LW, Ortiz J, Hamedani AG, Nestler EJ. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. *J Neurosci*. 1996;16(1):274–282. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-01-00274.1996
69. Whitaker LR, Degoulet M, Morikawa H. Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning. *Neuron*. 2013;77(2):335–345. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.11.022
70. Stelly CE, Pomrenze MB, Cook JB, Morikawa H. Repeated social defeat stress enhances glutamatergic synaptic plasticity in the VTA and cocaine place conditioning. *Elife*. 2016;5:e15448. DOI: 10.7554/eLife.15448
71. Beckstead MJ, Gantz SC, Ford CP, et al. CRF enhancement of GIRK channel-mediated transmission in dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(8):1926–1935. DOI: 10.1038/npp.2009.25
72. Lemos JC, Wanat MJ, Smith JS, et al. Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive. *Nature*. 2012;490(7420):402–406. DOI: 10.1038/nature11436
73. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*. 1984;5(1):25–44. DOI: 10.1210/edrv-5-1-25
74. Lambert WM, Xu CF, Neubert TA, Chao MV, Garabedian MJ, Jeanne FD. Brain-derived neurotrophic factor signaling rewrites the glucocorticoid transcriptome via glucocorticoid receptor phosphorylation. *Mol Cell Biol*. 2013;33(18):3700–3714. DOI: 10.1128/MCB.00150-13
75. Weikum ER, Knuesel MT, Ortlund EA, Yamamoto KR. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(3):159–174. DOI: 10.1038/nrm.2016.152

76. Makara GB, Haller J. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Prog Neurobiol.* 2001;65(4):367–390. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00012-0
77. Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350(2):299–309. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.020
78. Morimoto M, Morita N, Ozawa H, et al. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci Res.* 1996;26(3):235–269. DOI: 10.1016/S0168-0102(96)01105-4
79. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, et al. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. *Neural Plast.* 2016;2016:6391686. DOI: 10.1155/2016/6391686
80. Brain Reward Systems and Abuse. Engel J., Orelund L., et al. editors. Raven Press: New York; 1987. 198 p.
81. Orchinik M, Licht P, Crews D. Plasma steroid concentrations change in response to sexual behavior in *Bufo marinus*. *Horm Behav.* 1988;22(3):338–350. DOI: 10.1016/0018-506X(88)90006-2
82. 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
83. Honma KI, Honma S, Hiroshige T. Feeding-associated corticosterone peak in rats under various feeding cycles. *Am J Physiol.* 1984;246(5 Pt 2):R721–R726. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.246.5.R721
84. Krieger DT. Food and water restriction shifts corticosterone, temperature, activity and brain amine periodicity. *Endocrinology.* 1974;95(5):1195–1201. DOI: 10.1210/endo-95-5-1195
85. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(1):37–49. DOI: 10.1016/S0306-4530(00)00035-4
86. Ulrich-Lai YM, Christiansen AM, Ostrander MM, et al. Pleasurable behaviors reduce stress via brain reward pathways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(47):20529–20534. DOI: 10.1073/pnas.1007740107
87. Bell ME, Bhatnagar S, Liang J, et al. Voluntary sucrose ingestion, like corticosterone replacement, prevents the metabolic deficits of adrenalectomy. *J Neuroendocrinol.* 2000;12(5):461–470. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00488.x
88. Bhatnagar S, Bell ME, Liang J, et al. Corticosterone facilitates saccharin intake in adrenalectomized rats: does corticosterone increase stimulus salience? *J Neuroendocrinol.* 2000;12(5):453–460. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00487.x
89. Dallman MF, Pecoraro NC, la Fleur SE. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun.* 2005;19(4):275–280. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.11.004
90. Micco DJ Jr, McEwen BS, Shein W. Modulation of behavioral inhibition in appetitive extinction following manipulation of adrenal steroids in rats: implications for involvement of the hippocampus. *J Comp Physiol Psychol.* 1979;93(2):323–329. DOI: 10.1037/h0077560
91. Weiss JM, McEwen BS, Silva MT, Kalkut M. Pituitary-adrenal alterations and fear responding. *Am J Physiol.* 1970;218(3):864–868. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.218.3.864
92. Piazza PV, Deroche V, Deminière JM, et al. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(24):11738–11742. DOI: 10.1073/pnas.90.24.11738
93. Deroche V, Piazza PV, Deminière JM, et al. Rats orally self-administer corticosterone. *Brain Res.* 1993;622(1–2):315–320. DOI: 10.1016/0006-8993(93)90837-d
94. Piazza PV, Barrot M, Rougé-Pont F, et al. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(26):15445–15450. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15445
95. Badiani A, Morano MI, Akil H, Robinson TE. Circulating adrenal hormones are not necessary for the development of sensitization to the psychomotor activating effects of amphetamine. *Brain Res.* 1995;673(1):13–24. DOI: 10.1016/0006-8993(94)01365-o
96. Piazza PV, Rougé-Pont F, Deroche V, et al. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(16):8716–8720. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8716
97. Lewis EJ, Harrington CA, Chikaraishi DM. Transcriptional regulation of the tyrosine hydroxylase gene by glucocorticoid and cyclic AMP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(11):3550–3554. DOI: 10.1073/pnas.84.11.3550
98. Ortiz J, DeCaprio JL, Kosten TA, Nestler EJ. Strain-selective effects of corticosterone on locomotor sensitization to cocaine and on levels of tyrosine hydroxylase and glucocorticoid receptor in the ventral tegmental area. *Neuroscience.* 1995;67(2):383–397. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00018-e
99. Rani CS, Elango N, Wang SS, et al. Identification of an activator protein-1-like sequence as the glucocorticoid response element in the rat tyrosine hydroxylase gene. *Mol Pharmacol.* 2009;75(3):589–598. DOI: 10.1124/mol.108.051219
100. Busceti CL, Feresse R, Bucci D, et al. Corticosterone upregulates gene and protein expression of catecholamine markers in organotypic brainstem cultures. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2901. DOI: 10.3390/ijms20122901
101. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, et al. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science.* 2013;339(6117):335–339. DOI: 10.1126/science.1226931
102. Núñez C, Földes A, Pérez-Flores D, et al. Elevated glucocorticoid levels are responsible for induction of tyrosine hydroxylase mRNA expression, phosphorylation, and enzyme activity in the nucleus of the solitary tract during morphine withdrawal. *Endocrinology.* 2009;150(7):3118–3127. DOI: 10.1210/en.2008-1732
103. Jalali Mashayekhi F, Rasti M, Khoshdel Z, Owji AA. Expression levels of the tyrosine hydroxylase gene and histone modifications around its promoter in the locus coeruleus and ventral tegmental area of rats during forced abstinence from morphine. *Eur Addict Res.* 2018;24(6):304–311. DOI: 10.1159/000495362
104. Phuc Le P, Friedman JR, Schug J, et al. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks. *PLoS Genet.* 2005;1(2):e16. DOI: 10.1371/journal.pgen.0010016
105. Lindley SE, Bengoechea TG, Schatzberg AF, Wong DL. Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21(3):399–407. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00103-1
106. Ho-Van-Hap A, Babineau LM, Berlinguet L. Hormonal action on monoamine oxidase activity in rats. *Can J Biochem.* 1967;45(3):355–362. DOI: 10.1139/o67-042

107. Caesar PM, Collins GG, Sandler M. Catecholamine metabolism and monoamine oxidase activity in adrenalectomized rats. *Biochem Pharmacol.* 1970;19(3):921–926. DOI: 10.1016/0006-2952(70)90255-8
108. Parvez H, Parvez S. The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical steroids. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1973;73(3):509–517. DOI: 10.1530/acta.0.0730509
109. Rothschild AJ, Langlais PJ, Schatzberg AF, et al. The effects of a single acute dose of dexamethasone on monoamine and metabolite levels in rat brain. *Life Sci.* 1985;36(26):2491–2501. DOI: 10.1016/0024-3205(85)90145-6
110. Veals JW, Korduba CA, Symchowicz S. Effect of dexamethasone on monoamine oxidase inhibition by iproniazid in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1977;41(3):291–299. DOI: 10.1016/0014-2999(77)90322-3
111. Iversen LL, Salt PJ. Inhibition of catecholamine Uptake-2 by steroids in the isolated rat heart. *Br J Pharmacol.* 1970;40(3):528–530. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1970.tb10637.x
112. Williams PB, Hudgins PM. Actions of hydrocortisone, desoxycorticosterone acetate and progesterone on 14C-norepinephrine uptake and metabolism by rabbit aorta. *Pharmacology.* 1973;9(5):262–269. DOI: 10.1159/000136394
113. Gilad GM, Rabey JM, Gilad VH. Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress. *Life Sci.* 1987;40(25):2401–2408. DOI: 10.1016/0024-3205(87)90754-5
114. Shabanov PD, Lebedev AA, Pavlenko VP. Gormony gipofizarno-nadpochechnikovoi sistemy v mekhanizмах mozgovogo podkrepleniya. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2003;2(2):35–51. (In Russ.)
115. Selye H. Stress: The Physiology and the Pathology of Exposure to Stress. Montreal: Acta Medica Publication, 1950.
116. Sugama S, Kakinuma Y. Loss of dopaminergic neurons occurs in the ventral tegmental area and hypothalamus of rats following chronic stress: Possible pathogenetic loci for depression involved in Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 2016;111:48–55. DOI: 10.1016/j.neures.2016.04.008
117. Kaska S, Brunk R, Kechner M, Mazei-Robison M. Regulation of cytoskeletal remodeling proteins in the ventral tegmental area by morphine, stress, and TORC2. *FASEB J.* 2017;31(S1):985.12. DOI: 10.1096/fasebj.31.1\_supplement.985.12
118. Douma EH, de Kloet ER. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:48–77. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.015
119. Krishnan V, Han MH, Graham DL, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 2007;131(2):391–404. DOI: 10.1016/j.cell.2007.09.018
120. Qu Y, Yang C, Ren Q, et al. Regional differences in dendritic spine density confer resilience to chronic social defeat stress. *Acta Neuropsychiatr.* 2018;30(2):117–122. DOI: 10.1017/neu.2017.16
121. Holly EN, Miczek KA. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(2):163–186. DOI: 10.1007/s00213-015-4151-3
122. Ungless MA, Magill PJ, Bolam JP. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science.* 2004;303(5666):2040–2042. DOI: 10.1126/science.1093360
123. Brischoux F, Chakraborty S, Brierley DI, Ungless MA. Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(12):4894–4899. DOI: 10.1073/pnas.0811507106
124. Navratilova E, Xie JY, Okun A, et al. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(50):20709–20713. DOI: 10.1073/pnas.1214605109
125. Cohen JY, Haesler S, Vong L, et al. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature.* 2012;482(7383):85–88. DOI: 10.1038/nature10754
126. Lammel S, Lim BK, Malenka RC. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B(00):351–359. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.019
127. 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):3–9. (In Russ.)
128. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Endogenous opioids: opposing stress with a cost. *F1000Prime Rep.* 2015;7:58. DOI: 10.12703/P7-58
129. Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci.* 2015;38(4):217–225. DOI: 10.1016/j.tins.2015.01.002
130. Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev.* 2009;89(4):1379–1412. DOI: 10.1152/physrev.00005.2009
131. Toubia T, Khalife T. The endogenous opioid system: role and dysfunction caused by opioid therapy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):3–10. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000409
132. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci.* 1994;14(4):1978–1984. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-04-01978.1994
133. Kudo T, Konno K, Uchigashima M, et al. GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis. *Eur J Neurosci.* 2014;39(11):1796–1809. DOI: 10.1111/ejn.12503
134. James A, Williams J. Basic opioid pharmacology an update. *Br J Pain.* 2020;14(2):115–121. DOI: 10.1177/2049463720911986
135. Pasternak GW. Mu opioid pharmacology: 40 years to the promised land. *Adv Pharmacol.* 2018;82:261–291. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.006
136. Mercer AJ, Hentges ST, Meshul CK, Low MJ. Unraveling the central proopiomelanocortin neural circuits. *Front Neurosci.* 2013;7:19. DOI: 10.3389/fnins.2013.00019
137. Qiu J, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurones via activation of TRPC5 channels. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(2):10.1111/jne.12501. DOI: 10.1111/jne.12501
138. Ghamari-Langroudi M, Colmers WF, Cone RD. PYY3-36 inhibits the action potential firing activity of POMC neurons of arcuate nucleus through postsynaptic Y2 receptors. *Cell Metab.* 2005;2(3):191–199. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.08.003
139. Chen SR, Chen H, Zhou JJ, et al. Ghrelin receptors mediate ghrelin-induced excitation of agouti-related protein/neuropeptide Y but not pro-opiomelanocortin neurons. *J Neurochem.* 2017;142(4):512–520. DOI: 10.1111/jnc.14080
140. Romero-Picó A, Vázquez MJ, González-Touceda D, et al. Hypothalamic K-opioid receptor modulates the orexigenic effect of ghrelin. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(7):1296–1307. DOI: 10.1038/npp.2013.28
141. Bodnar RJ. Endogenous opioid modulation of food intake and body weight: Implications for opioid influences upon motivation and addiction. *Peptides.* 2019;116:42–62. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.04.00



142. 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
143. Barnes MJ, Primeaux SD, Bray GA. Food deprivation increases the mRNA expression of micro-opioid receptors in the ventral medial hypothalamus and arcuate nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(5):R1385–R1390. DOI: 10.1152/ajpregu.00030.2008
144. Skibicka KP, Shirazi RH, Hansson C, Dickson SL. 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
145. Melis M, Gessa GL, Diana M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24(6):993–1006. DOI: 10.1016/s0278-5846(00)00119-6
146. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(6):2046–2050. DOI: 10.1073/pnas.89.6.2046
147. Wenzel JM, Cheer JF. Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):103–115. DOI: 10.1038/npp.2017.126
148. Everett TJ, Gomez DM, Hamilton LR, Oleson EB. Endocannabinoid modulation of dopamine release during reward seeking, interval timing, and avoidance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;104:110031. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110031
149. Hayward MD, Pintar JE, Low MJ. Selective reward deficit in mice lacking beta-endorphin and enkephalin. *J Neurosci*. 2002;22(18):8251–8258. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08251.2002
150. Kola B, Hubina E, Tucci SA, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2005;280(26):25196–25201. DOI: 10.1074/jbc.C500175200
151. Al Massadi O, Nogueiras R, Dieguez C, Girault JA. Ghrelin and food reward. *Neuropharmacology*. 2019;148:131–138. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.001
152. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161–202. DOI: 10.1124/pr.54.2.161
153. Hua T, Vemuri K, Pu M, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB<sub>1</sub>. *Cell*. 2016;167(3):750–762.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.004
154. Piazza PV, Cota D, Marsicano G. The CB1 Receptor as the cornerstone of exostasis. *Neuron*. 2017;93(6):1252–1274. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.002
155. Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PLoS One*. 2008;3(3): e1797. DOI: 10.1371/journal.pone.0001797
156. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136(4):550–557. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704767
157. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci*. 2003;23(12):4850–4857. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003
158. Di S, Malcher-Lopes R, Marcheselli VL, et al. Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and gamma-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons. *Endocrinology*. 2005;146(10):4292–4301. DOI: 10.1210/en.2005-0610
159. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol*. 2004;143(5):520–523. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705968
160. Kirkham TC. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(2):163–171. DOI: 10.1080/09540260902782810
161. French ED. delta9-Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett*. 1997;226(3):159–162. DOI: 10.1016/s0304-3940(97)00278-4
162. Solinas M, Justinova Z, Goldberg SR, Tanda G. Anandamide administration alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *J Neurochem*. 2006;98(2):408–419. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03880.x
163. Melis T, Succu S, Sanna F, et al. The cannabinoid antagonist SR141716A (Rimonabant) reduces the increase of extracellular dopamine release in the rat nucleus accumbens induced by a novel high palatable food. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):231–235. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.04.012
164. Oleson EB, Beckert MV, Morra JT, et al. Endocannabinoids shape accumbal encoding of cue-motivated behavior via CB1 receptor activation in the ventral tegmentum. *Neuron*. 2012;73(2):360–373. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.018
165. Sustkova-Fiserova M, Charalambous C, Havlickova T, et al. Alterations in rat accumbens endocannabinoid and GABA content during fentanyl treatment: the role of ghrelin. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2486. DOI: 10.3390/ijms18112486
166. Kalafateli AL, Vallöf D, Jörnulf JW, et al. A cannabinoid receptor antagonist attenuates ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system in mice. *Physiol Behav*. 2018;184:211–219. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.12.005
167. Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V., et al. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. *Methods in Molecular Biology*. 2022;(2576):67–94. DOI: 10.1007/978-1-0716-2728-0\_6
168. Busquets-García A, Bains J, Marsicano G. CB1 Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):4–20. DOI: 10.1038/npp.2017.206
169. Schultz W. Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(3):183–195. DOI: 10.1038/nrn.2015.26
170. 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
171. Skibicka KP, Hansson C, Egecioglu E, Dickson SL. 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



172. Shi L, Bian X, Qu Z, et al. Peptide hormone ghrelin enhances neuronal excitability by inhibition of Kv7/KCNQ channels. *Nat Commun.* 2013;4:1435. DOI: 10.1038/ncomms2439
173. Wellman M, Abizaid A. Growth Hormone Secretagogue Receptor Dimers: A New Pharmacological Target. *eNeuro.* 2015;2(2): ENEURO.0053–14.2015. DOI: 10.1523/ENEURO.0053-14.2015
174. Cornejo MP, Mustafá ER, Barrile F, et al. The intriguing ligand-dependent and ligand-independent actions of the growth hormone secretagogue receptor on reward-related behaviors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;120:401–416. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.017
175. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22(3):496–508. DOI: 10.1016/j.conb.2012.01.007
176. Volianskis A, France G, Jensen MS, et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res.* 2015;1621:5–16. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.016
177. Diering GH, Hugarir RL. The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron.* 2018;100(2):314–329. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.018
178. Charlety PJ, Grenhoff J, Chergui K, et al. Burst firing of mesencephalic dopamine neurons is inhibited by somatodendritic application of kynurenate. *Acta Physiol Scand.* 1991;142(1):105–112. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1991.tb09134.x
179. Engberg G, Kling-Petersen T, Nissbrandt H. GABAB-receptor activation alters the firing pattern of dopamine neurons in the rat substantia nigra. *Synapse.* 1993;15(3):229–238. DOI: 10.1002/syn.890150308
180. 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
181. 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
182. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Engel JA. 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
183. Bouarab C, Thompson B, Polter AM. VTA GABA Neurons at the interface of stress and reward. *Front Neural Circuits.* 2019;13:78. DOI: 10.3389/fncir.2019.00078
184. Ostroumov A, Thomas AM, Kimmey BA, et al. Stress increases ethanol self-administration via a shift toward excitatory GABA signaling in the ventral tegmental area. *Neuron.* 2016;92(2):493–504. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.09.029
185. Niehaus JL, Murali M, Kauer JA. Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci.* 2010;32(1):108–117. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07256.x
186. Nugent FS, Penick EC, Kauer JA. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature.* 2007;446(7139):1086–1090. DOI: 10.1038/nature05726
187. Tung LW, Lu GL, Lee YH, et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2016;7:12199. DOI: 10.1038/ncomms12199
188. 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
189. 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
190. Hainmueller T, Bartos M. Parallel emergence of stable and dynamic memory engrams in the hippocampus. *Nature.* 2018;558(7709):292–296. DOI: 10.1038/s41586-018-0191-2
191. Diano S, Farr SA, Benoit SC, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci.* 2006;9(3):381–388. DOI: 10.1038/nn1656
192. Carlini VP, Varas MM, Cragnolini AB, et al. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;313(3):635–641. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.150
193. Chen L, Xing T, Wang M, et al. Local infusion of ghrelin enhanced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory through activation of phosphoinositide 3-kinase in the dentate gyrus of adult rats. *Eur J Neurosci.* 2011;33(2):266–275. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07491.x
194. Davis JF, Choi DL, Clegg DJ, Benoit SC. Signaling through the ghrelin receptor modulates hippocampal function and meal anticipation in mice. *Physiol Behav.* 2011;103(1):39–43. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.10.017
195. Albarran-Zeckler RG, Brantley AF, Smith RG. Growth hormone secretagogue receptor (GHS-R1a) knockout mice exhibit improved spatial memory and deficits in contextual memory. *Behav Brain Res.* 2012;232(1):13–19. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.03.012
196. Nicoll RA. A brief history of long-term potentiation. *Neuron.* 2017;93(2):281–290. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.12.015
197. Ribeiro LF, Catarino T, Santos SD, et al. Ghrelin triggers the synaptic incorporation of AMPA receptors in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(1):E149–E158. DOI: 10.1073/pnas.1313798111
198. Berrou L, Isokawa M. Ghrelin promotes reorganization of dendritic spines in cultured rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 2012;516(2):280–284. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.009
199. Kern A, Mavrikaki M, Ullrich C, et al. Hippocampal dopamine/drd1 signaling dependent on the ghrelin receptor. *Cell.* 2015;163(5):1176–1190. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.062
200. Martínez Damonte V, Rodríguez SS, Raingo J. Growth hormone secretagogue receptor constitutive activity impairs voltage-gated calcium channel-dependent inhibitory neurotransmission in hippocampal neurons. *J Physiol.* 2018;596(22):5415–5428. DOI: 10.1113/JP276256
201. Kanoski SE, Fortin SM, Ricks KM, Grill HJ. Ghrelin signaling in the ventral hippocampus stimulates learned and motivational aspects of feeding via PI3K-Akt signaling. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9): 915–923. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.002
202. Quraishi SA, Paladini CA. Chapter 18. Plasticity in Dopamine Neurons. Steiner H., Tseng K.Y., editors. Handbook of Basal Ganglia Structure and Function (2<sup>nd</sup> ed.). Elsevier, 2017. 1036 p.
203. Chevalleyre V, Castillo PE. Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron.* 2003;38(3):461–472. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00235-6
204. Chevalleyre V, Castillo PE. Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus. *Neuron.* 2004;43(6):871–881. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.03

## 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

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Boris A. Reikhardt**, Cand. Sci. (Med.),  
Senior Research Associate;  
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