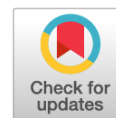


УДК 612.014.464:612.822.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19147-53>

Условная реакция предпочтения места кисспептина-10



© И.Ю. Тиссен*, П.А. Чепик, А.А. Лебедев, Л.А. Магаррамова, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Введение. Кисспептины представляют собой нейропептиды мозга, участвующие в реализации полового поведения. Нейроны, содержащие кисспептины, активируют нейроны гипоталамуса, синтезирующие гонадолиберин. Экспрессия кисспептина была также обнаружена в структурах лимбической системы. Ранее была показана активация половой мотивации у самцов крыс после введения кисспептина-10 без повышения уровня тестостерона, что предполагает его экстрагипоталамическое действие.

Целью настоящей работы было изучение возможности выработать условную реакцию предпочтения места (УРПМ) кисспептина-10, а также изучить эмоциональное и исследовательское поведение у крыс при интраназальном введении пептида.

Методы. Опыты проведены на крысах-самцах Вистар. Были использованы метод УРПМ, тесты «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты. При исследовании выработки УРПМ кисспептина-10 животные проводили в камере, ассоциированной с введением кисспептина, $78,6 \pm 6,3$ % времени, то есть достоверно больше по сравнению с контрольными животными при введении физиологического раствора ($51,2$ % времени эксперимента; $p < 0,05$). В тесте «открытое поле» у животных, получавших кисспептин-10, в 2 раза увеличилась горизонтальная двигательная активность ($p < 0,05$), а также наблюдали двукратное возрастание числа обнюхиваний ($p < 0,05$). В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» показатели достоверно не отличались у животных, получавших кисспептин или физиологический раствор.

Заключение. Таким образом, в настоящей работе впервые показано, что повторные интраназальные введения кисспептина-10 вызывают выработку УРПМ у крыс. Это дает основания полагать, что кисспептин-10 способен активировать систему вознаграждения или же связанные с этой системой области головного мозга, что в конечном итоге приводит к формированию эмоционально-положительного состояния.

Ключевые слова: кисспептин-10; половое поведение; условная реакция предпочтения места; эмоциональное поведение.

Как цитировать:

Тиссен И.Ю., Чепик П.А., Лебедев А.А., Магаррамова Л.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Условная реакция предпочтения места кисспептина-10 // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19147-53>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19147-53>

Conditioned place preference of kisspeptin-10

© Ilia Yu. Tissen*, Polina A. Chepik, Andrei A. Lebedev, Leila A. Magarramova,
Eugenii R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Kisspeptins (KISS), a group of brain neuropeptides are involved in sexual behavior. KISS activate the hypothalamic neurons that synthesize gonadotropin releasing hormone. KISS was also detected in the limbic system. Earlier, we showed the activation of sexual motivation after the administration of kisspeptin-10 without increasing the level of testosterone in male rats, which suggests the extrahypothalamic effect of KISS.

The *aim* of this work was to study the possibility of acquisition of conditioned place preference of kisspeptin-10, as well as to study the emotional and investigational behavior in rats after intranasal peptide administration.

METHODS: Conditioned place preference test (CPP), "open field" test (OP) and "elevated plus maze" (EPM) were used in male Wistar rats.

RESULTS: When studying CPP, animals spent $78.6 \pm 6.3\%$ of the time in the chamber associated with the administration of KISS compared to control animals with administration of physiological saline (51.2% of the experiment time; $p < 0.05$). After kisspeptin-10 administration locomotor activity was 2-fold increased ($p < 0.05$), and the number of sniffings was 2-fold increased too ($p < 0.05$). The parameters did not significantly differ in animals treated with kisspeptin or saline in PCL.

CONCLUSION: Thus repeated intranasal administration of kisspeptin-10 induces the acquisition of CPP in rats. This suggests that kisspeptin-10 can cause activity in the reward system or the activation of brain regions associated with this system, which ultimately leads to the formation of an emotionally positive state.

Keywords: kisspeptin-10; sexual behavior; conditioned place preference; emotional behavior.

To cite this article:

Tissen IYu, Chepik PA, Lebedev AA, Magarramova LA, Bychkov ER, Shabanov PD. Conditioned place preference of kisspeptin-10. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):47–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19147-53>

ВВЕДЕНИЕ

Кисспептин — продукт гена *kiss1*, экспрессирующийся в основном в нейронах гипоталамуса (аркуатном и антеровентральном паравентрикулярном ядрах), миндалинах и в меньшей степени в нейронах гиппокампа [12, 17]. Источником кисспептина является пептид, состоящий из 145 аминокислот (препрокисспептин), который затем трансформируется в непосредственный предшественник кисспептина, состоящий из 54 аминокислот. Из кисспептина-54 в дальнейшем образуются пептиды кисспептин-14, кисспептин-13 и кисспептин-10 [3]. Последний является самым поведенчески активным среди всей группы кисспептинов. Основным рецептором для кисспептинов становится GPR-54 — орфанный связанный с G-белком рецептор [12, 14]. Связывание лиганда с рецептором ведет к активации фосфолипазы C и дальнейшему фосфорилированию р38 MAP-киназы, что в конечном итоге приводит к деполяризации мембран нейронов, экспрессирующих кисспептин и его рецепторы [12]. Кисспептин-10 способен активировать рецепторы нейропептида FF (NPFFR1/NPFFR2), относящиеся к семейству рецепторов RF амидов [6, 8, 10].

Кисспептины необходимы для реализации половой функции [16]. Они участвуют в регуляции полового поведения, уровня гонадотропина и некоторых эмоциональных реакций, связанных с половым поведением [11]. Кисспептиновые нейроны формируют синапсы с нейронами, экспрессирующими гонадолиберин. Деполяризация кисспептиновых нейронов ведет к деполяризации нейронов, экспрессирующих гонадолиберин, что приводит к повышению уровня лютеинизирующего и фолликулстимулирующего гормонов [14]. Экспрессия кисспептина была выявлена также в лимбической системе, что делает его участником не только репродуктивной функции, но и возможным регулятором поведенческих, эмоциональных и когнитивных реакций [5, 11]. Ранее мы показали активацию половой мотивации у самцов крыс после введения кисспептина-10 без повышения уровня тестостерона, что предполагает экстрагипоталамическое действие кисспептина [16]. Кисспептиновые нейроны обнаружены во многих областях мозга. Показано взаимодействие кисспептинов с такими нейропептидами, как нейрокинин В, динорфин А, проопиомеланокортин, кокаин- и амфетамин-регулируемые транскрипты, нейропептид Y [4]. Для кисспептина-10 была ранее показана роль в обучении, консолидации памяти, пространственной ориентации и, соответственно, выявлена локализация рецепторов в зубчатой извилине гиппокампа [5]. Предполагается, что эта способность связана с возможностью модулирования кисспептином активности эндогенных опиоидов через рецепторы нейропептида FF. В результате опиоиды активируют системы подкрепления мозга в лимбических структурах [7, 9]. Была также обнаружена способность кисспептина оказывать действие через GPR54-рецепторы зубчатой извилины гиппокампа. Эффекты кисспептина проявляются и в виде увеличения

нейрональной активности в зубчатой извилине, предположительно через активацию системы MAP-киназы [1]. Существуют данные, что нейроны поводка, в которых происходит экспрессия гена *kiss1*, модулируют активность серотонинергической системы мозга в большей степени через глутамат, чем через систему ГАМК. При этом глутамат и ГАМК коэкспрессируются с кисспептином и его рецепторами в нейронах, содержащих ген *kiss1*. Действие кисспептина в серотониновых терминалях также может играть важную роль в формировании мотиваций и эмоциональном подкреплении [15].

Целью настоящей работы было изучение возможности выработать условную реакцию предпочтения места (УРПМ) кисспептина-10, а также изучить эмоциональное и исследовательское поведение у крыс при интраназальном введении пептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. В работе использовали 36 половозрелых крыс-самцов Вистар массой 250–300 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного освещения с 8.00 до 20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Тестирование животных. В качестве метода моделирования элементов зависимости (аддикции) была использована методика условной реакции предпочтения места (УРПМ), эмоциональное поведение исследовали с помощью тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Условная реакция предпочтения места. Для выработки УРПМ кисспептина-10 у крыс использовали двухкамерную установку с гладким и решетчатым полами. Во время выработки УРПМ животных последовательно помещали в две камеры, разделенные между собой перегородкой, на 30 мин с интервалом между посадками 1 ч в течение 4 дней. В течение 1 ч между посадками крыс содержали в домашней клетке. Перед посадкой в 1-ю камеру крысы получали интраназально физиологический раствор, перед посадкой во 2-ю камеру животным интраназально вводили кисспептин-10 в дозе 10 мкг в 20 мкл раствора (по 5 мкг/10 мкл в каждую ноздрю). Контрольной группе крыс во 2-й камере вводили физиологический раствор. Для оценки выработки УРПМ кисспептина-10 у животных на 6-й день эксперимента регистрировали время нахождения в отсеках в течение 15 мин в условиях свободного перемещения крыс по отсекам установки. Полученные данные представляли в процентах по времени пребывания в отсеке, ассоциированном с введением кисспептина-10, к общему времени исследования.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Поведение крыс в тесте исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно друг другу. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест «открытое поле». Исследовали свободную двигательную активность животных. Тест представлял собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно расположены 16 отверстий (норок), диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. На основании поведенческого атласа для грызунов выбирали ряд элементарных двигательных актов и поз, совокупность которых характеризует целостное поведение в «открытом поле». Исходя из требований регистрации и математической обработки, каждому отдельному элементарному акту присваивали определенный номер (код): 0 — «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 — «обнюхивание» (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Этот акт может осуществляться в позах «сидя», «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделялся в зависимости от позы, в которой он появлялся; 2 — «вертикальная стойка» (стойка на задних лапах в центре открытого поля); 3 — груминг (все разновидности этой реакции); 4 — «заглядывание в норку» (норковый рефлекс); 5 — «стойка на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера); 6 — фризинг (замирание, полная неподвижность).

Фармакологические средства. В работе был использован кисспептин-10 (Sigma, США), который

разводили в дистиллированной воде из расчета 0,5 мг/мл и вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл, по 5 мкг/10 мкл в каждую ноздрю). Контролем служил 0,9 % раствор хлорида натрия. Для тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» была использована интактная группа крыс, не задействованная в тесте УРПМ. За 10–15 мин до посадки в установки интраназально вводили кисспептин-10 в той же дозе, как и в условиях УРПМ.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3,0, GraphPad Prism 6 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании выработки УРПМ крысы, получавшие интраназально 20 мкл физиологического раствора, не показали предпочтения места и проводили приблизительно одинаковое время в обеих камерах ($48,8 \pm 5,6$ и $51,2 \pm 4,9$ % времени). При исследовании выработки УРПМ кисспептина-10 животные проводили в камере, ассоциированной с введением кисспептина, $78,6 \pm 6,3$ % времени эксперимента, то есть достоверно больше, чем при введении физиологического раствора — $21,4 \pm 4,8$ % ($p < 0,05$).

По результатам теста «открытое поле» у животных, получавших интраназально кисспептин-10, в 2 раза увеличилась горизонтальная двигательная активность, на что указывает увеличение числа пересеченных секторов ($p < 0,05$), и исследовательское поведение, о чем свидетельствует увеличение в 2 раза числа обнюхиваний ($p < 0,05$). При этом у крыс, получавших интраназально кисспептин-10, в 2 раза снижалось число фризингов ($p < 0,01$). Остальные показатели достоверно не менялись (табл. 1).

Таблица 1. Поведение крыс в тесте «открытое поле» после введения кисспептина-10, число актов, $M \pm m$

Паттерн	Физиологический раствор (контроль)	Кисспептин-10
Обнюхивание	$3,89 \pm 0,8$	$7,11 \pm 0,7^{**}$
Груминг	$1,57 \pm 0,3$	$1,86 \pm 0,5$
Вертикальные стойки	$1,33 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,6$
Стойки с упором	$5,33 \pm 1,0$	$4,11 \pm 1,0$
Исследование норок	$7,13 \pm 1,0$	$8,0 \pm 2,1$
Фризинг	$4,57 \pm 0,5$	$2,38 \pm 0,3^{**}$
Пересеченные квадраты	$12,89 \pm 1,7$	$23,11 \pm 3,5^*$
Количество болюсов	$3,6 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ к группе контроля.

Таблица 2. Поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после введения кисспептина-10, $M \pm m$

Паттерн	Физиологический раствор (контроль)	Кисспептин-10
Время в открытых рукавах, с	60,7 ± 28,6	69,3 ± 31,7
Время в закрытых рукавах, с	252,8 ± 23,6	238,4 ± 29,0
Число свешиваний с края платформы	2,3 ± 0,5	3,4 ± 0,8
Число актов груминга	3,4 ± 1,1	2,3 ± 0,9
Число перебежек между рукавами	2,0 ± 0,6	1,3 ± 0,3

Данные, полученные в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», достоверно не различались у животных, получавших кисспептин-10 или физиологический раствор (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе впервые показано, что повторные интраназальные введения кисспептина-10 в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 5 мг/10 мкл в каждую ноздрю) вызывают выработку УРПМ кисспептина-10 у крыс. Предпочтение проявлялось достоверным увеличением времени пребывания крыс в камере, ассоциированной с введением кисспептина-10 в сравнении с контролем, где не регистрировали предпочтения места. Полученные результаты дают основания полагать, что кисспептин-10 способен активировать либо саму систему вознаграждения, либо связанные с этой системой области головного мозга, что в конечном итоге приводит к формированию эмоционально-положительного состояния животного. Данный эффект кисспептина может быть обусловлен его модулирующим действием на эндогенные опиоиды головного мозга посредством воздействия на рецепторы нейропептида FF (NPFFR1/NPFFR2), что показывает возможную роль кисспептина в системе вознаграждения [6, 9]. Однако кисспептин-10 может вызывать выработку УРПМ, действуя не только через опиоидные системы мозга. В частности, показана коэкспрессия мРНК молекул кисспептина с молекулами глутамата в нейронах латерального поводка, что может играть определенную роль для подкрепления и мотивационно-го поведения [15].

Кроме того, кисспептины способны изменять сигналинг кокаин- и амфетамин-регулируемых транскриптов [4], модулируя систему награды. Поэтому нельзя исключить возможное взаимодействие кисспептина с рецепторами на дофаминергических проекциях головного мозга, поскольку кокаин, как известно, блокирует дофаминовый транспортер, способствуя накоплению дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, приводит к активации положительной подкрепляющей системы мозга [2]. Последняя, что хорошо доказано, является одним из основных факторов, обеспечивающих выработку УРПМ у животных. Важной составляющей в действии

кисспептинов считается их способность модулировать выделение гонадолиберина. Гонадолиберин при этом имеет тесную анатомическую и функциональную взаимосвязь с системой орексина — одним из основных модуляторов системы вознаграждения, потребления пищи и циклов сон/бодрствование [18].

Из приведенных данных видно, что кисспептин потенциально способен воздействовать напрямую на структуры подкрепляющих механизмов мозга или же модулировать активность основных нейромедиаторных систем, вызывая тем самым реакцию УРПМ, а также повышение двигательной активности, что видно из результатов теста «открытое поле» (табл. 1). В частности, в наших опытах показано, что после введения кисспептина-10 значительно увеличивается не только число локомоций, но и число обнюхиваний, которые обычно наблюдаются при положительных эмоциональных реакциях в процессе реализации целенаправленного поведения. При этом уменьшалась негативная эмоциональность, оцениваемая по снижению числа фризингов (замираний), вызванных страхом новизны открытого поля [13]. Другими словами, кисспептин действует на поведение подобно антидепрессантам с активирующим действием. В то же время уровень тревожности, оцениваемый по показателям поведения в приподнятом крестообразном лабиринте, не изменялся после введения кисспептина, что указывает на отсутствие у него анксиолитического (транквилизирующего) действия. Для установления точного механизма действия кисспептина необходимо провести дополнительный ряд исследований, который сможет определить конкретные нейромедиаторные системы, вовлеченные в реализацию действия кисспептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказанные положительные эффекты кисспептина-10 на эмоциональное поведение крыс подтверждают значимость системы кисспептиновых пептидов не только для регуляции полового поведения в целом, но и для тьюнигового (настроечного) их действия на общеэмоциональные процессы, каковыми являются поддержание эмоционального тонуса (настроения), регуляция отклонений в этих механизмах (например, тревожности), наконец, способность воздействовать

напрямую на структуры подкрепляющих механизмов мозга (мезокортиколимбическую систему). Последнее указывает на универсальное значение кисспептинов в поддержании положительного эмоционального баланса организма. При этом среди многих кисспептинов

кисспептин-10, как наиболее маленький фрагмент, оказывающий системное эмоциогенное действие, может рассматриваться в качестве потенциального и даже универсального средства регуляции положительных эмоциональных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arai A.C. The role of kisspeptin and GPR54 in the hippocampus // *Peptides*. 2009. Vol. 30, No. 1. P. 16–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.07.023
2. Baik J.H. Dopamine signaling in reward-related behaviors // *Front Neural Circuits*. 2013. Vol. 7. P. 152. DOI: 10.3389/fncir.2013.00152
3. De Bond J.A., Smith J.T. Kisspeptin and energy balance in reproduction // *Reproduction*. 2014. Vol. 147, No. 3. P. R53–R63. DOI: 10.1530/REP-13-0509
4. Dudek M., Ziarniak K., Sliwowska J.H. Kisspeptin and metabolism: The brain and beyond // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 16, No. 9. P. 145. DOI: 10.3389/fendo.2018.00145
5. Edouard G.A., Mills K.T., Comninou A.N. Kisspeptin as a behavioral hormone // *Semin Reprod Med*. 2019. Vol. 37, No. 2. P. 56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
6. Gibula-Tarlowska E., Grochecki P., Silberring J., Kotlinska J.H. The kisspeptin derivative kissorphin reduces the acquisition, expression, and reinstatement of ethanol-induced conditioned place preference in rats // *Alcohol*. 2019. Vol. 81. P. 11–19. DOI: 10.1016/j.alcohol.2019.04.001
7. Kelley A.E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms // *Neuron*. 2004. Vol. 44, No. 1. P. 161–179. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.016
8. Liu X., Herbison A. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016. Vol. 31, No. 2. P. 193–205. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.193
9. Merrer J.L., 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
10. Oishi S., Misu R., Tomita K., et al. Activation of neuropeptide FF receptors by kisspeptin receptor ligands 2011 // *ACS Med Chem Lett*. 2011. Vol. 2, No. 1. P. 53–57. DOI: 10.1021/ml1002053
11. Mills E.G., Dhillo W.S., Comninou A.N. Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behavior // *J Endocrinol*. 2018. Vol. 239, No. 1. P. R1–R12. DOI: 10.1530/JOE-18-0269
12. Rønnekleiv O.K., Kelly M.J. Kisspeptin excitation of GnRH neurons // *Adv Exp Med Biol*. 2013. No. 784. P. 113–131. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9_6
13. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Involvement of GABA and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the reinforcing effects of psychotropic substances mediated via the lateral hypothalamus // *Neurosci Behav Physiol*. 2013. Vol. 43, No. 4. P. 485–491
14. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset // *Endocr Dev*. 2010. Vol. 17. P. 52–62. DOI: 10.1159/000262528
15. Tchenio A., Valentinova K., Mameli M. Can the lateral habenula crack the serotonin code? // *Front Synaptic Neurosci*. 2016. Vol. 8. P. 34. DOI: 10.3389/fnsyn.2016.00034
16. Tissen I., Magarramova L., Kraskova A., et al. P. 578 Kisspeptin steroid-independently regulated sexual motivation in male rats // *Eur Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 29 Suppl 6. P. S404–S405. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.577
17. Tng E.L. Kisspeptin signalling and its roles in humans // *Singapore Med J*. 2015. Vol. 56, No. 12. 649–656. DOI: 10.11622/smedj.2015183
18. Zhao Y., Singh C., Prober D.A., Wayne N.L. Morphological and physiological interactions between GnRH3 and hypocretin/orexin neuronal systems in zebrafish (*Danio rerio*) // *Endocrinology*. 2016. Vol. 157, No. 10. P. 4012–4020. DOI: 10.1210/en.2016-1381

REFERENCES

1. Arai AC. The role of kisspeptin and GPR54 in the hippocampus. *Peptides*. 2009;30(1):16–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.07.023
2. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7:152. DOI: 10.3389/fncir.2013.00152
3. De Bond JA, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction*. 2014;147(3): R53–R63. DOI: 10.1530/REP-13-0509
4. Dudek M, Ziarniak K, Sliwowska JH. Kisspeptin and metabolism: The brain and beyond. *Front Endocrinol*. 2018;(9):145. DOI: 10.3389/fendo.2018.00145
5. Edouard GA, Mills KT, Comninou AN. Kisspeptin as a behavioral hormone. *Semin Reprod Med*. 2019;37(2):56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
6. Gibula-Tarlowska E, Grochecki P, Silberring J, Kotlinska JH. The kisspeptin derivative kissorphin reduces the acquisition, expression, and reinstatement of ethanol-induced conditioned place preference in rats. *Alcohol*. 2019;81:11–19. DOI: 10.1016/j.alcohol.2019.04.001
7. Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms // *Neuron*. 2004;44(1):161–179. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.016
8. Liu X, Herbison A. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):193–205. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.193
9. Merrer JL, 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
10. Oishi S, Misu R, Tomita K, et al. Activation of neuropeptide FF receptors by kisspeptin receptor ligands 2011. *ACS Med Chem Lett*. 2011;2(1):53–57. DOI: 10.1021/ml1002053

11. Mills EG, Dhillon WS, Cominos AN. Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behavior. *J Endocrinol.* 2018;239(1): R1–R12. DOI: 10.1530/JOE-18-0269
12. Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Kisspeptin excitation of GnRH neurons. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:113–131. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9_6
13. Shabanov PD, Lebedev AA. Involvement of GABA and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the reinforcing effects of psychotropic substances mediated via the lateral hypothalamus. *Neurosci Behav Physiol.* 2013;43(4):485–491
14. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset. *Endocr Dev.* 2010;17:52–62. DOI: 10.1159/000262528
15. Tchenio A, Valentinova K, Mameli M. Can the lateral habenula crack the serotonin code? *Front Synaptic Neurosci.* 2016;8:34. DOI: 10.3389/fnsyn.2016.00034
16. Tissen I, Magarramova L, Kraskova A, et al. P. 578 Kisspeptin steroid-independently regulated sexual motivation in male rats. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2019;29 Suppl 6: S404–S405. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.577
17. Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans. *Singapore Med J.* 2015;56(12):649–656. DOI: 10.11622/smedj.2015183
18. Zhao Y, Singh C, Prober DA, Wayne NL. Morphological and physiological interactions between GnRH3 and hypocretin/orexin neuronal systems in zebrafish (*Danio rerio*). *Endocrinology.* 2016;157(10):4012–4020. DOI: 10.1210/en.2016-1381

ОБ АВТОРАХ

***Илья Юрьевич Тиссен**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12;
телефон: +7(812)234-5447;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>;
eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@mail.ru

Полина Александровна Чепик, аспирант;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

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

Лейла Араслан-кызы Магаррамова, аспирант;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

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

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

AUTHORS INFO

***Ilia Yu. Tissen**, PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher;
address: 12 Acad. Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia;
phone: +7(812)234-5447;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>;
eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@mail.ru

Polina A. Chepik, Post-graduate Fellow;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

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

Leila A. Magarramova, Post-graduate Fellow;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

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

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