

Монография

Смирнов Александр Анатольевич

**ФАРМАКОЛОГИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДНЫХ СИСТЕМ
ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ
ПОДКРЕПЛЕНИЯ**

Александр Анатольевич Смирнов
Фармакология взаимодействия
регуляторных пептидных
систем головного мозга в
механизмах подкрепления

*http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=63381253
SelfPub; 2020*

Аннотация

В наших исследованиях мы пришли к выводу, что орексиновую, грелиновую и кортиколибериновую систему стоит рассматривать как единый механизм, участвующий в развитии зависимости. В связи с этим как антагонисты грелина, так и антагонисты орексина могут рассматриваться как средства лечения аддиктивного поведения.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ	6
Глава 3. Результаты собственных исследований	62
ВЫВОДЫ	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	155
Литература	156

Александр Смирнов
Фармакология
взаимодействия
регуляторных пептидных
систем головного мозга в
механизмах подкрепления

ВВЕДЕНИЕ

Данные зарубежной литературы, наши многочисленные исследования грелиновой и орексиновой системы, в т.ч. во взаимодействие с кортиколибериновой системой позволяют сделать предположение, что грелин, орексин и их антагонисты могут направленно влиять на кортиколибериновые (стресс-зависимые) механизмы центрального действия психостимуляторов. В связи с этим антагонисты грелина и антагонисты орексина могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддиктивных средств. Также интересна возможность рассмот-

рения всех трех систем, как единого механизма, участвующий в возникновении наркотической зависимости.

Глава 1. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ

.1.

Базальный отдел переднего мозга. Система расширенной миндалины.

В базальном отделе переднего мозга выделяют три макросистемы: стриопаллидум, расширенная миндалина (extendedamygdala) и магноцеллюлярный комплекс (Alheid, Heimer, 1988, 1996; Alheid, 2003; DeOlmosetal., 2004).

Стриопаллидум представлен дорсальной частью (хвостатое ядро-покрышка и бледный шар) и вентральной (прилежащее ядро, обонятельные бугорки, вентральный паллидум). Дорсальный стриопаллидум играет важную роль для формирования сознания и когнитивного контроля произвольных движений, а вентральный ответственен за переключение мотивационного состояния в двигательную реакцию достижения цели или избегания опасности.

Расширенная миндалина (extendedamygdala) включает в себя ядро ложа конечной полоски, центральное ядро минда-

лины, медиальную часть (shell) прилежащего ядра, сублентиккулярный отдел безымянной субстанции. Эта система состоит из стриоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина. Являясь звеном экстрагипоталамической системы кортиколиберина, система расширенной миндалины влияет на стресс-зависимое поведение, играет роль в инициации эмоционально-мотивированного ответа и опосредует анксиогенный эффект кортиколиберина (КРГ) (Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф., 2008; Buijnzeel A.W., Gold M.S., 2005.). Структуры центральной части расширенной миндалины связаны с обеспечением подкрепления и формированием наркотической зависимости (Breiter et al., 2001; Chevrette et al., 2002; Koob, 1999, 2003; Waraczynski, 2003, 2005), а медиальной – с нейроэндокринной регуляцией.

Магноцеллюлярный комплекс – нервное образование, связывающее стриопаллидум и расширенную миндалину. Он представлен холинергическими и ГАМК-ергическими нейронами, идущими из перегородки и диагонального пучка Брока к миндалине. Его предназначение состоит в передаче информации во фронтальную кору и гиппокамп и обеспечении когнитивных функций (памяти и внимания) (Zaborsky, et al., 1999).

Функция вентрального стриопаллидума (Kalivas, Nakamura, 1999; Kelly, Berridge, 2002; Kelly, 2004) состоит в трансляции мотивационного состояния в поведенческую ре-

акцию. В трансляции подкрепляющих стимулов участвуют дофаминергические нейроны, идущие к отростатым клеткам (spinyneurons) скорлупы (shell) прилежащего ядра. Имея реципрокные выходы на дофаминергические клетки среднего мозга, скорлупа прилежащего ядра через вентральный паллидум и медио-базальный таламус обеспечивает выходы в моторные области, участвующие в формировании поведенческой реакции, связанной с потреблением. Скорлупа прилежащего ядра через вентральный паллидум связана с латеральным гипоталамусом, модулирующим ответы на естественные подкрепляющие раздражители (Kelly, 2004).

Вентральный паллидум рассматривается как место пассивного переключения сигналов из прилежащего ядра в другие зоны мозга. В последние годы доказано (Napier, Mitrović, 1999; Kretschmer, 2000), что это образование выполняет интегративную роль.

Подвергается сомнению исключительная роль дофамина в механизмах подкрепления. Некоторые данные указывают в большей степени на побудительную, нежели на подкрепляющую функцию дофамина (Berridge, Robinson, 1998). В.Шульц (Schulz, 2000) охарактеризовал колебания реакции дофаминергических нейронов как кодирование несоответствия между ожидаемым и реальным подкреплением, а С.Икемото и Дж.Панксепп (Ikemoto, Panksepp, 1996) определили роль дофамина полосатого тела как стремление к позитивному стимулу и избегание негативных. Эти данные мож-

но рассматривать как доказательство существования и дофамин-независимых механизмов подкрепления в среднем мозгу. В частности, в качестве медиатора подкрепления указывают на систему ГАМК и ГАМК-ергические механизмы (Ikemoto, Panksepp, 1996; Laviolette, vanderKooy, 2001).

Дискуссии о влиянии окружающей среды на поведение, до настоящего времени остаются мало результативными. Область, где эти знания достаточно обширны и убедительны, это нейрофизиологическая и нейрохимическая организация самостимуляции (Shizgal, 1997; Leon, Gallistel, 1998; Лебедев А.А., 2001, 2002; Sonnenschein et al., 2003; Шабанов П.Д. и др., 2002, 2004). Схемы, объясняющие основы стимуляции системы награды через медиальный переднемозговой пучок, могут восполнить представления о внутримозговых механизмах трансляции мотивации в действие. Степень подкрепления вследствие стимуляции медиального переднемозгового пучка может суммироваться и быть выше, чем естественные раздражители (например, сахароза или соль). Это говорит о том, что различные типы подкрепления в процессе их функционирования формируют общую систему подкрепления, причем каждый из каналов может либо ее активировать, либо подавлять (Conover, Shizgal, 1994; Shizgal, Conover, 1996; Shizgal, 1997).

Оценка полезности или важности происходит после определения стимула и тесно связана с активацией автономной, соматомоторной и поведенческой систем реагирования.

Первый этап происходит в рамках связей базолатеральной и центромедиальной миндалины. Третий связан с вентральным стриопаллидумом и большинством эфферентных мишеней центромедиальной и расширенной миндалины. Второй этап выполняет уникальную функцию субстрата самостимуляции. Где же и как он может осуществляться?

Такая схема предусматривает включение связей со структурами, которые определяют мотивационно значимые стимулы и структуры, опосредующие поведенческие, висцеромоторные и автономные реакции. Во-вторых, эта схема работает по принципу цепи. Информация, относящаяся к появлению значимого стимула, может приходиться от дистальных сенсоров (зрительный, слуховой анализатор), чьи входы интегрируются главным образом в височной ассоциативной коре, распространяясь через корковые связи и на базолатеральную-центромедиальную миндалину. Такая информация может происходить и от более проксимальных сенсоров, например, интероцепторов, чьи входы осуществляются через черепные нервы и ядра ствола мозга. Наконец, должна формироваться и система обратной связи с источниками поступления информации, тормозя или усиливая определенные входы.

Расширенная миндалина по описанию хорошо совпадает с представленными выкладками. Впервые на это указали Г.Алхейд и Л.Хеймер (Alheid, Heimer, 1988), а позже М.Кассел и соавторы (Cassell., et al., 1999) и Д.Зам (Zahm,

2000]) показали, что расширенная миндалина является центром связей и координатором всей системы.

Центральная расширенная миндалина имеет также связи с вентральным стриопаллидумом. Д.Зам (Zahm, 1998) отмечает, что паттерны не прямых связей между центральной расширенной миндалиной и вентральным стриопаллидумом подразумевают «*прямые пути* в проведении информации из расширенной миндалины в заднемедиальную скорлупу». Таким образом, информация идет из миндалины и других получающих сенсорную информацию структур через расширенную миндалину непосредственно в вентральный стриопаллидум. Расширенная миндалина находится в идеальной позиции для передачи и трансформации сенсорной информации высокого мотивационного значения в значимость выживания или полезности и затем включает, а возможно, и управляет механизмами ответа.

Магноцеллюлярная система тоже активируется при стимуляции медиального пучка переднего мозга. Ее клетки разбросаны по расширенной миндалине и получают локальный вход из нее (Gastardetal., 2002), а также не прямые афференты из расширенной миндалины через латеральный гипоталамус (Alheid, Heimer, 1988; Zahm, 2000). Центральная расширенная миндалина включает множество ГАМК-ергических внутренних и внешних проекционных путей (Cassell., et al., 1999). Подкрепляющие свойства стимуляции медиального переднемозгового пучка связаны и с этой частью ГАМК-ер-

гической системы мозга (Jones., et al., 1999).

1.2. Механизмы подкрепления и зависимости

Наркомания, т. е. патологическая зависимость от наркотических средств, это хроническое заболевание, характеризующееся вынужденным поиском и употреблением наркотика, потерей контроля в ограничении его потребления и появлением отрицательного эмоционального состояния при прекращении доступа.

При оценке механизмов подкрепления головного мозга необходимо определить его биологическую сущность. В широкий научный обиход это понятие было введено И.П. Павловым (Павлов И.П., 1973). В результате анализа его трудов было высказано предположение, что подкрепление – это внешнее раздражение, запускающее безусловный рефлекс, который в своем нейрофизиологическом содержании является мозговым механизмом подкрепления. Работы Ю. Конорского (1970) развивали идеи И.П. Павлова о подкреплении, как биологически значимом раздражителе, при действии которого на организм вслед за ранее индифферентным раздражителем последний приобретает сигнальное значение (Симонов П.В., 2004).

Как пишет П.В. Симонов (2004) «филогенетически наиболее древней является подкрепляющая функция эмоций, связанная с решением универсальной поведенческой задачи максимизации – минимизации возникшей эмоции, стремле-

нием «к» или «от». Подкрепление осуществляется за счет перепада текущего эмоционального континуума в ту или иную сторону, т.е. в сторону положительного или отрицательного полюса. Такое представление о подкреплении дается в работах различных авторов (Симонов П.В. 2004; Вартамян Г.А., Петров Е.С., 1989; Л.И. Преображенская Л.А., 1991; П.Д. Шабанов, Сапронов, 2010; П.Д. Шабанов, Лебедев А.А., 2011). П. Скиннер (1998) считал, что положительное подкрепление может быть определено как эмоциональная ситуация, в которой наличие стимула увеличивает вероятность поведенческой реакции, а при отрицательном подкреплении, наоборот. Т.е главной целью подкрепления является повышение вероятности поведенческой реакции и стремления к положительной эмоции.

Суть подкрепления, как мотивации избегания отрицательных эмоциональных состояний, открывает ряд позиций для оценки патологического пристрастия. Наркомания определяется как повторяющееся, навязчивое употребление наркотических средств, которое сопровождается нарушением функционирования подкрепляющих систем головного мозга. Это заболевание прогрессирует от случайного употребления наркотических средств до навязчивого патологического пристрастия и включает три последовательные стадии: озабоченность/ожидание, интоксикация и синдром отмены/ отрицательный аффект (Koob G.F., LeMoal. M., 1997). Стадии сменяют друг друга, становятся более выраженными и со-

провожают переход от положительного подкрепления к отрицательному.

В процессе употребления наркотиков снижается активность системы положительного подкрепления, а системы отрицательного подкрепления повышается. Активация системы отрицательного подкрепления связана с состоянием организма, которое наблюдается при абстинентном синдроме. Отрицательное эмоциональное состояние (дисфория, беспокойство, раздражительность) возникает, когда доступ к наркотическому средству невозможен. Это играет ключевую роль для развития и протекания зависимости. Переход от случайного употребления наркотиков к хронической наркомании связан с мотивацией избегания отрицательного эмоционального состояния в условиях прекращения доступа к наркотическому средству (Koob G.F., LeMoal M., 2008b).

Исследования механизмов зависимости связаны с открытием системы награды головного мозга в опытах с самораздражением структур мозга (Olds J., Milner P., 1954) и самовведением наркотических средств у животных при отсутствии ранее сформированной зависимости (Schuster C. R., Thompson T., 1969). Система награды затрагивает обширные зоны головного мозга. Самые низкие пороги электрической самостимуляции находятся в области переднего мозгового пучка, соединяющего вентральную область покрышки с базальными отделами переднего мозга (Olds J., Milner P., 1954). Главное внимание в исследованиях нейрохимических

механизмов самостимуляции было сосредоточено на роли восходящих моноаминергических систем переднего мозгового пучка. В дальнейшем обнаружили, что не только дофаминергическая система участвуют в реализации реакции самостимуляции переднего мозгового пучка (Hernandez, Getal, 2006). Наркотические средства снижают пороги самостимуляции головного мозга, что говорит о прямой связи системы награды при реализации аддиктивного поведения (Kornetsky S., Esposito R.U., 1979).

В процессе употребления наркотических средств участвуют медиальная префронтальная кора, базальные отделы переднего мозга, центральное ядро миндалины, латеральный гипоталамус и вентральная область покрышки. Это реализуется при включении дофаминовой, серотониновой систем, системы опиоидных пептидов, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) (Koob G.F., 1992; Koob G.F., 1996; Koob G.F., LeMoal M., 1997; Nestler E.J., 2005). Последнее подтверждается опытами с самовведением наркотических средств и повышением внеклеточной концентрации дофамина, измеренной в свободном поведении в методе микродиализа (DiChiara, Getal, 2004). При этом наблюдается значительно меньшее увеличение концентрации этанола, никотина и опиоидов при самовведения (Doyon W., Metal, 2003; Weiss F., 1992). При повреждении мезолимбической дофаминергической системы показатели самовведения опиоидов и этанола не изменяются (Dworkin S., Ietal, 1998; Myers R. D.,

1990; Pettit H.O., et al, 1984; Rassnick., Setal, 1993). Серотонинергическая система мозга тоже принимает участие в механизмах самовведения психостимуляторов. Повышается активность 5-HT_{1B} рецепторов серотонина в хвостатом ядре в процессе самовведения (Rassnick, Setal, 1993). Наличие опиатных рецепторов в вентральной области покрышки и миндалине определяет эффект подкрепления при самовведении опиоидов и этанола. Данное утверждение в значительной степени основано на эффектах антагонистов опиатных рецепторов: их введение как в прилежащее ядро, так и в центральное ядро миндалины блокировало самовведение опиоидов и этанола (Heyser C.J., et al, 1999; Vaccarino F.J., et al, 1985). Этанол в токсических дозах активировал ГАМК-ергическую систему в миндалине, а антагонисты ГАМК, введенные в миндалину, блокировали самовведение этанола (Nestler E.J., 2005).

Мозговым субстратом синдрома отмены служат компоненты системы расширенной миндалины и стресс-зависимые системы ГМ, включая кортикотропинрилизинг гормон (КРГ) и норадреналин. Изменения, сопровождающиеся снижением функции награды при синдроме отмены, в дальнейшем сохраняются в форме состояния успокоения, формирующее высокий уровень мотивационного возбуждения для повторного употребления наркотиков (Koob G.F., LeMoal M., 2005).

В исследованиях (Шабанов П.Д., Лебедев А.А., 2007; Ша-

банов П.Д.и др., 2002; Shabanov P.D., 2008) показана возможность прямого управляющего действия со стороны центрального ядра миндалины на гипоталамус посредством механизмов, вовлекающих КРГ и дофамин. Этот механизм имеет важное значение для реализации подкрепляющих эффектов опиатов и опиоидов (Шабанов П.Д.и др., 2006). Повидимому, этим двум структурам расширенной миндалины – центральному ядру миндалины и ядрам ложа конечной полоски – и принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных стресс-реакций, опосредуемых как медиаторами, так и нейропептидами (КРГ, в частности).

Центральная часть расширенной миндалины получает массивную афферентацию от лимбических структур, базолатеральной миндалины и гиппокампа, и отправляет эфференты в вентральный паллидум и латеральный гипоталамус для контроля над лимбическими структурами и экстрапирамидной двигательной системой (Alheid G.F., et al., 1995). Для обеспечения нейрохимического звена системы «антинаград» может служить целый ряд медиаторных систем и отражать центральные механизмы поддержания гедонистической основы гомеостаза [Koob G.F., LeMoal M., 1997). При этом в качестве точки приложения медиаторов системы «антинаград» служит кортикотропин-релизинг фактор (КРГ), норадреналин и динорфин. КРГ, норадреналин и динорфин в головном мозге осуществляют свои функции при длительном применении наркотического средства, формируя отвращение

щение или состояния подобные стрессу во время синдрома отмены (Koob G.F., 2008; Koob G.F., LeMoal M., 2008b).

Антагонисты рецепторов КРГ уменьшают поведение беспокойства (Rassnick S., et al., 1993a) и снижают самовведение этанола у крыс с алкоголизацией (Funk C.K., et al., 2006). При системном введении антагонистов КРГ1 наблюдалась направленность действия на поведение и на самовведение этанола во время его острой отмены и длительного воздержания (Koob G.F., 2008). Результаты говорят о важной роли КРГ системы расширенной миндалины в формировании повышения реакции самовведения у животных с выраженной зависимостью. Подобные результаты наблюдались при увеличении реакции самовведения, связанной с неограниченным доступом к героину (Greenwell T.N., et al., 2009), кокаину (Specio S.E. et al., 2008), и никотину (George O., et al., 2007).

Ещё один убедительный аргумент в пользу решающей роли системы расширенной миндалины в эмоциональных состояниях связан с данными (LeDoux J.E., et al., 1988), в которых наблюдалась конвергенция сенсорных импульсов негативной эмоциональной природы в центральное ядро миндалины. Эти результаты показали, что звуковые стимулы от слуховой коры и болевые воздействия от соматосенсорной коры конвергируют в базо-латеральной миндалине, проецирующей потоки импульсов к центральному ядру миндалины, для организации вегетативных и поведенческих реак-

ций, вызванных состоянием страха (LeDoux J.E., et al., 1988). Согласно гипотезе Д. Прайса центральное ядро миндалины является ключевой структурой, участвующей в формировании эмоциональной боли. (Price D.D., 2002).

1.3.Орексин и орексиновые рецепторы

Нейропептиды головного мозга орексин А и орексин В формируются в гипоталамусе и действуют по типу нейромедиаторов на два связанных с G-белком рецептора, получивших название рецепторов орексина 1-го и 2-го типов (OX1R и OX2R) (Sakurai T., et al., 1998).

Орексин А и В образованы из общего полипептидного предшественника, препроорексина, в ходе обычного протеолитического процессинга вероятно конвертазами прогормона (L. DeLecea., et al., 1998).

Распределение OX1R и OX2R частично совпадает, но имеются и различия, что, по-видимому, говорит об их различных функциях. OX1R экспрессируется в префронтальной и инфраламбической коре, гиппокампе, миндалине, паравентрикулярном таламическом ядре, переднем гипоталамусе, дорсальном ядре шва, вентральной области покрышки, дорсолатеральной области покрышки (Triverdi P., et al., 1998; Lu X.Y., et al., 2000; Marcus J. N., et al., 2001). OX2R экспрессируется в таких структурах как: миндалина и ядро ложа конечной полоски, паравентрикулярном таламическом ядре, дорсальном шве, вентральной области покрышки, дор-

солатеральной области покрышки (Lu X.Y., et al., 2000; Marcus J. N., et al., 2001). OX2R широко распространены в аркуатном ядре, вентральной области покрышки, дорсомедиальном гипоталамическом ядре, паравентрикулярном ядре, гиппокампе и медиальной ядре перегородки (Lu X.Y., et al., 2000; Marcus J.N., et al., 2001). OX1R также представлены в периферических тканях: почках, надпочечниках, щитовидной железе, яичниках и тонком кишечнике. OX2R имеются и в надпочечниках, легких и гипофизе (Jöhren O., et al., 2001). Орексин в мезокортиколимбической системе и дофаминергические терминалы, идущие из вентральной области покрышки, действуют как регуляторы, прежде всего, положительных эффектов (потребления пищи, воды, самораздражения мозга, самовведения веществ). С другой стороны, как часть экстрагипоталамической системы КРГ, орексин регулирует главным образом негативные эмоциональные реакции (Сапронов Н. С., 2005, Стрелец Н. В., 2001; Воеводин Е. Е., 2007; Звартау Э. Э., 1988; Елисеева И. П., 2005; Шабанов П. Д. и др., 2014).

Орексиновые нейроны расположены преимущественно в перифорникальной области, и в задней (латеральной) области гипоталамуса головного мозга крыс (Peuget C., et al., 1998; Date Y., et al., 1999; Nambu T., et al., 1999), аналогичная конфигурация нейронов обнаружена и в мозге человека (Elias C. F., et al., 1998). Это говорит о том, что активность орексиновых нейронов влияет на обширные области голов-

ного мозга. Значительное число орексиновых нейронов экспрессирует везикулярные глутаматные транспортеры, предполагая, что многие орексиновые нейроны являются тоже глутаматергическими (Rosin D. L., et al., 2003; Torrealba F., et al., 2003). В противоположность этому орексиновые нейроны не экспрессируют GAD-67 мРНК, говоря о том, что орексиновые нейроны не ГАМК-эргические (Rosin D. L., et al., 2003). Орексиновые нейроны активируются из латерального парабрахеального ядра, вентролатерального преоптического ядра, медиальной и латеральной преоптической областей, основания переднего мозга, заднего и дорсомедиального гипоталамуса, вентральной области покрышки и медиального ядра шва. Большинство восходящих нейронов идентифицированы в эмоциогенных структурах мозга, включая инфраламбическую кору, миндалину, прилежащее ядро, латеральное ядро перегородки и ядро ложа конечной полоски. Орексиновые нейроны иннервируются структурами мозга, обеспечивающими поддержание гомеостаза, включая нейропептид Y, альфа-меланин стимулирующий гормон (Broberger C., et al., 1998; Elias C. F., et al., 1998).

Ядра гипоталамуса иннервируют орексиновые нейроны в медиальной и перифорникальной области, но часть проекций от ствола головного мозга проецируются к латеральной области гипоталамуса (Yoshida K., et al., 2006). Эти структуры мозга направляют сигналы к орексиновым нейронам и регулируют их активность секретцией нейромодуляторов.

Например, норадреналин и серотонин (5НТ) вызывают гиперполяризацию на орексиновых нейронах через активацию G- белков, регулирующих состояние K⁺ каналов через альфа-2 адренорецепторы и 5НТ1А- рецепторы (Yamanaka A., et al., 2003b, 2006; Muraki Y., et al., 2004). Холинергический агонист карбахол активирует 27% и ингибирует 6% орексиновых нейронов посредством М3-мускариновых рецепторов (Yamanaka A., et al., 2003; Sakurai T., et al., 2005). Серотониновые и норадреналиновые нейроны осуществляют тормозную обратную связь с орексиновыми нейронами. Данный механизм обратной связи может стабилизировать активность как орексиновых, так и моноаминергических нейронов. Кроме того, хоть орексиновые нейроны и не экспрессируют дофаминергические рецепторы, все же дофамин ингибирует орексиновые нейроны, действуя на альфа- 2 – адренорецепторы (Yamanaka A., et al., 2003b, 2006). Было также доказано, что короткий период тотального прерывания сна изменяет действие норадреналина на орексиновые нейроны у крыс (Grivel J., et al., 2005), хотя это не наблюдалось у мышей (Yamanaka A., et al., 2006).

Агонисты NMDA рецепторов возбуждали орексиновые нейроны, тогда как антагонисты NMDA рецепторов снижали их активность (Li Y., et al., 2002; Yamanaka A., et al., 2003b). Данные результаты говорят о том, что орексиновые нейроны тонически активируются глутаматергическими нейронами. А GABA-ергические сигналы к орексиновым нейронам

выраженно ингибируют активность орексиновых нейронов (Xie X., et al., 2006; Matsuki T., et al., 2009).

При работе с трансгенными мышами, у которых орексиновые нейроны экспрессируют внутриклеточный кальциевый индикатор (Yc2.1), обнаружен ряд биологически активных веществ, влияющих на активность орексиновых нейронов: холецистокинин, нейротензин, окситоцин и вазопрессин (оказывают возбуждающее действие) (Tsujino N., et al., 2005; Tsunematsu T., et al., 2008). При этом, ГАМК, глюкоза, серотонин, норадреналин и лептин оказывают тормозное действие на орексиновые нейроны. Доказано, что аденозин ингибирует орексиновые нейроны через OX1R (Liu Z.W., Gao X.B., 2007).

Нейропептиды головного мозга орексин А и орексин В были изначально описаны как регуляторы потребления пищи из-за их исключительной выработкой в области латерального гипоталамуса (центра насыщения головного мозга) (Sakurai T., et al., 1998; Edwards C. M., et al., 1999; Haynes A. C., et al., 2000, 2002). Было показано, что нейропептиды гипоталамуса орексины принимают участие в механизмах подкрепления, пробуждения и поддержания уровня бодрствования (DeLecea L., 2012). Также обнаружено, что механизмы пробуждения и регуляции уровня бодрствования в некоторой степени связаны с активацией OX2R, в то время как регуляция системы положительного подкрепления – с OX1R (Шумилов Е. Г. и др., 2014; Akanmu M. A., Honda

К., 2005; Aston-Jones G., et al., 2010; Smith R. J.). Эти данные предполагают возможность разработки фармакологических средств, избирательно вовлекающих OX1R или OX2R подтипы рецепторов орексинов, для лечения аддикции и расстройств сна, соответственно (Gotter A. L., Roecker A. J., Hargreaves R., et al., 2012). Орексин активирует моноаминергические и холинергические нейроны, нужные для поддержания уровня бодрствования и получающие обильные связи от лимбической системы (Peuget S., et al., 2000; Thannickal T. C., et al., 2000; Hara J., et al., 2001). Орексиновые нейроны имеют и реципрокные соединения с аркуатным ядром гипоталамуса, регулирующие потребление пищи. Кроме того, чувствительность орексиновых нейронов к лептину и глюкозе, предполагает, что эти нейроны играют ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза и уровнем бодрствования. Орексиновые нейроны имеют тесные связи с дофаминергической подкрепляющей системой мозга (Шумилов Е. Г., и др., 2014; Lin L., et al., 1999; Peuget S., et al., 2000). Таким образом, система орексина принимает участие в механизмах эмоционального подкрепления, энергетическом гомеостазе для поддержания уровня бодрствования. Поэтому данная система является потенциально важной терапевтической мишенью для лечения расстройств сна, ожирения, эмоционального стресса и наркологической зависимости (Hara J., et al., 2001).

Орексины играют важную роль в развитии наркотической

зависимости и поведения, связанного с системой награды. Особенно важна роль орексинов в стремлении к получению наркотика, инициируемая внешними стимулами. Существуют функциональные нейронные связи, в которые вовлечена система орексинов. Данные связи опосредуют поведение, связанное с аддикцией (DeLecea L., 2012). Опыты на животных показали, что функция награды связана с орексиновыми нейронами в латеральном гипоталамусе.

Орексиновые нейроны реагируют на подкрепляющие стимулы, включая пищу, половое влечение и аддиктивные вещества (Шумилов Е. Г., и др., 2014; Лебедев А. А., и др., 2015; Cason A. M., et al., 2010; DiSebastiano A. M., et al., 2010; Harris G. C., et al., 2005; Sakurai T., et al., 1998). Блокирование OX1R-рецепторов препятствует возможности стимулов к восстановлению поведенческих реакций в отношении тяги к наркотикам или пище. Доказано, что орексин не только активирует нейроны-мишени, но также оказывает модуляторный эффект на глутаматергическую передачу (Шумилов Е. Г., и др., 2014; Baimel C., Borgland S. L., 2012).

Множество исследований показали важную роль орексина в отношении формирования тяги к наркотику на моделях аддикции у животных. Но точные механизмы этого воздействия пока не ясны. Это происходит вследствие комплексного вовлечения орексина в различные аспекты тяги к наркотику, такие как отвращение и мотивация потребления пищи, взаимодействие с процессами Павловского обусловливания

и инструментального обусловливания (Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2012; Шабанов П. Д. и др., 2014).

Исследование системы орексина показало ее ключевую роль в фундаментальных и поведенческих процессах головного мозга. Сложно идентифицировать какую-либо другую систему, которая бы в такой же степени ассоциировалась с влиянием на поведение (Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2012; Шабанов П. Д. и др., 2014; Шумилов Е. Г. и др., 2014; Gotter A. L., et al., 2012).

1.4. Системы грелина

В то время как грелин известен как гормон желудка, принимая участие в энергетическом балансе, инициации голода и насыщения, он также играет важную роль в аддиктивном поведении через активацию так называемой "холинергическо-дофаминергической цепочки награды". Эта цепочка содержит проекцию (воздействие) дофамина вентральной области покрышки (VTA) на прилежащее ядро вместе с холинергическим входом, возникающие в основном из латеродорзальной области покрышки. Влияние грелина на вентральную (VTA) или латеродорзальную (LDTg) область покрышки активирует "холинергическо-дофаминергическую" цепочку награды, предполагая, что грелин может увеличить побудительные ценности мотивированного поведения, такие как поиск раздражителя ("желание" или "побудительная мотивация"). Кроме того, с непосредственным введением гре-

лина в желудочки головного мозга или в вентральную область покрышки (VTA) увеличивает потребление желаемых продуктов, а также алкоголя у мышей и крыс. Исследования на грызунах показывают положительный эффект антагонистов грелиновых рецепторов (GHS-R1A) в подавлении потребления желаемой пищи, алкоголя, кокаина и амфетамина (Suzanne L. Dickson et al., 2011).

Кроме того, изменения в GHS-R1A и про-грелиновых генах были связаны с высоким уровнем потребления алкоголя, курением и увеличением прироста массы людей с алкогольной зависимостью, также как при булимии и ожирении. Таким образом, система грелина участвует в механизмах подкрепления, а агенты, которые прямо или косвенно подавляют эту систему, рассматриваются в качестве потенциальных лекарственных препаратов для подавления переизбытка, приводящего к ожирению и лечения наркотической зависимости (Suzanne L. Dickson et al., 2011).

Грелиновая система рассматривается как важная составляющая ЦНС для контроля за питанием (Wren et al., 2000) и энергетического баланса (Lell et al., 2001; Tschop et al., 2000). Рецепторы грелина GHS-R1A представлены в некоторых участках мозга, которые включают: гипоталамус, область покрышки, гиппокамп и ствол ГМ (Guan et al., 1997; Howard et al., 1996; Zigman et al., 2006). Интересно, что эти рецепторы имеют конституциональную активность даже при отсутствии грелиновых лигандов (Holst et al., 2003; Holst

and Schwartz., 2004). Из этого следует, что работа рецепторов зависит не только от внутримозговых сигналов, обеспеченных грелином. Более того, работа GHR-R1A может быть подавлена не только через фармакологические антагонисты грелиновых эффектов, но также независимо от грелина (например через использование противоположных агонистов) (Mokrosinski and Holst., 2010).

Заинтересованность в GHS-R1A как в мишени для лечения появилась в 1980х годах, когда пептид, называвшийся пептид 6 релизинг-гормон роста (GHRP-6), каноничный представитель класса синтетических молекул, известных как секретируемый гормон роста (GHS), был определен как сильнейший стимулятор гипоталамо-гипофизарных осей роста (Bowers et al., 1984). Рецепторы к этим лигандам, GHR-R1A, были впервые описаны несколько лет спустя группой MerckandCo (Howard et al., 1996).

Вскоре после исследования грелина, как первого эндогенного лиганда для GHS-R1A (Kojima et al., 1999), стало ясно что эти рецепторы также являются потенциальной целью для контроля за приемом пищи и ожирением. На грызунах инъекции грелина (периферически или центрально) вызывали быстрый орексиновый ответ (Asakawa et al., 2001; Wren et al., 2000). Также было найдено, что хроническая стимуляция рецепторов грелином (Tschop et al., 2000) или синтетически выращенными гормонами (Lall et al., 2001) повышала массу тела у грызунов. Уровни грелина повышаются перед прие-

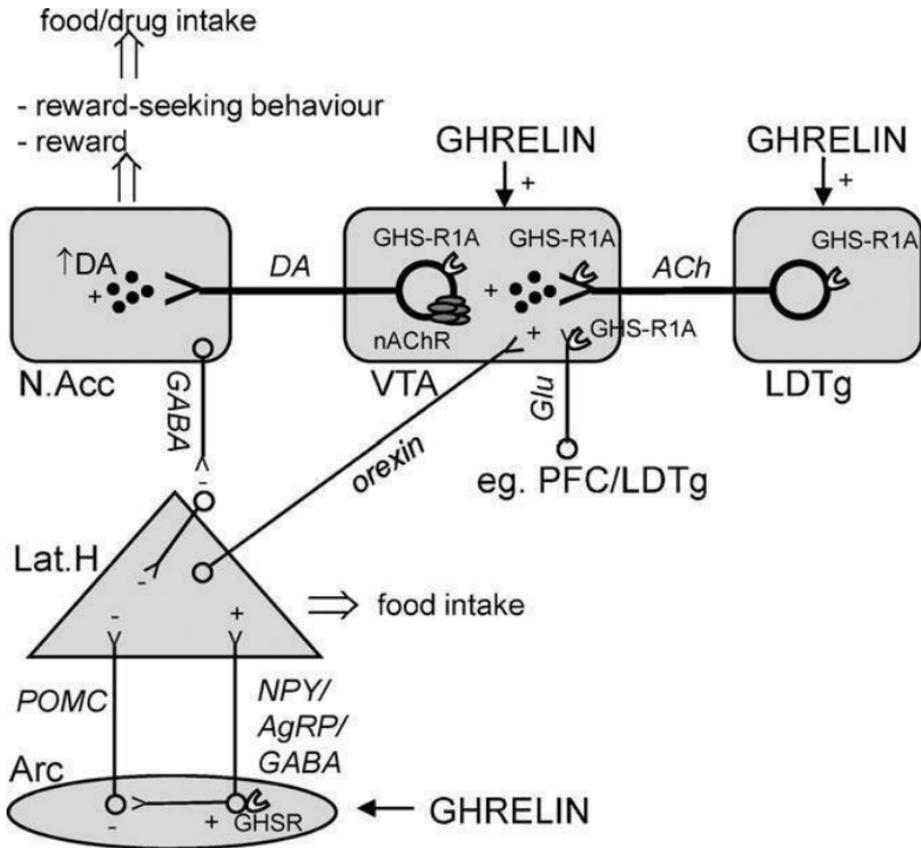
мом пищи (Cummings et al., 2001) и была показана корреляция со степенью голода у здоровых особей (Cummings et al., 2004) определяющая то, что, по крайней мере в нормальной физиологии, острые изменения грелина, как изменяющегося гормона голода, могут участвовать в формировании решения к употреблению пищи.

В экспериментальных исследованиях на грызунах были определены возможные зоны действия грелина в ГМ: дугообразное ядро, вентромедиальное ядро, дорсомедиальное ядро, паравентрикулярное ядро, латеральный гипоталамус (Olszewski et al., 2003 a,b; Wren et al., 2001 a,b), ядра одиночного тракта ствола мозга (Faulconbridge et al., 2003), центральное ядро миндалины (Olszewski et al., 2003), вентральная область покрышки (VTA) и прилежащее ядро (Egecioglu et al., 2010; Naleid et al., 2005).

Изучая механизмы награды, как ключевые цели для грелина, становится ясно что центральная система грелина необходима для развития наркотической зависимости (Jerlhag et al., 2009; Kaurand, Ryabinin, 2010; Tessari et al., 2007; Wellman et al., 2005), а грелиновый рецептор, GHS-R1A, является важной терапевтической мишенью при аддиктивном поведении.

Мезолимбические дофаминовые пути из вентральной области покрышки в прилежащее ядро, которые играют важную роль в побудительной мотивации (желании) (Berridge and Robinson, 2003), являются важным компонентом гре-

лин-опосредованной системы. Грелиновые рецепторы, представленные в вентральной области покрышки (Guan et al., 1997; Zigman et al., 2006), включают субпопуляцию дофаминовых клеток в этой области (Abizaid et al., 2006). Воздействие грелина на вентральную область покрышки активирует и повышает высвобождение дофамина, а также активирует локомоторную стимуляцию (Jerlhag et al., 2006a, 2007) и снижение захвата дофамина в N.Асс. (Abizaid et al., 2006). Периферически введенный грелин также стимулирует мезолимбическую дофаминовую систему (Jerlhag, 2008; Quarta et al., 2009).



Схематичное изображение ключевых путей, через которые грелин регулирует пищевое поведение и поиск награды

Считается что грелин может иметь прямое влияние на узел подкрепления в LDTg (Guan et al., 1997) через GHS-R1A рецепторы, особенно выраженные на холинергических клетках (Dickson et al., 2010). Мы заметили, что локальное

воздействие грелином в LDTg активирует показатели связанные с подкреплением, а именно локомоторную стимуляцию и высвобождение дофамина (Jerlhag et al., 2007). Более того, эти эффекты грелина были блокированы периферическим или интра-VTA воздействием неселективного холинергического никотинового антагониста, мекамиламином (Jerlhag et al., 2006a, 2008). К тому же, периферическая инъекция мекамиламина показала возможность блокирования грелина, локально воздействуя в VTA, чтобы повысить потребление пищи (Dickson et al., 2010). Совместно, эти исследования демонстрируют что грелин активирует холинергическо-дофаминергическую цепочку подкрепления, и таким образом может участвовать в механизмах подкрепления.

В дальнейшем, с использованием селективного фармакологического антагониста субтипов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов было показана способность грелина активировать холинергическо-дофаминергическую цепочку подкрепления опосредовано через особые субтипы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а именно $\alpha 3\beta 2^*$, $\alpha 6^*$ и $\beta 3^*$ (Jerlhag et al., 2008). Интересно, что эти субтипы также опосредуют подкрепляющие способности алкоголя и собственно потребление алкоголя грызунами (Ericson et al., 2009; Jerlhag et al., 2006b; Larsson and Engel, 2004; Lof et al., 2007; Steensland et al., 2007). Эти данные доказываются клиническими исследованиями; таким образом, блокируя эти субтипы рецепторов, возможно снижение употреб-

ляемой дозы (McKee et al., 2009).

Кроме того, было показано, что чрезмерное потребление алкоголя в длительный период времени, вызывает выброс ацетилхолина в VTA, следующий за повышением уровня прилежащего дофамина, доказывая, что алкоголь, как и грелин, активирует холинергическо-дофаминергическую цепочку подкрепления (Larsson et al., 2005). Анализируя полученные данные, возникают нейрохимические аналогии между грелином и алкоголем, где холинергическо-дофаминергическая цепочка подкрепления является главным регулятором.

Действие дофаминергических нейронов в VTA обеспечивается через различные афференты и, в пределах VTA, GHS-R1A представлены не только дофаминергическими клетками, но также пресинаптическими афферентами (Abizaid et al., 2006) которые могут обеспечивать способность грелина активировать систему награды. Особенно заметна возможность грелина повышать локомоторную активность, выброс прилежащего дофамина в условиях предпочтения места (совместное воздействие подкрепления с грелин-парной средой), которая ослаблялась неселективными антагонистами глутамат NMDA рецепторов (AP5) (Jerlhag et al., 2011). Супрессия GHS-R1A уменьшает подкрепляющие свойства алкоголя и соответственно снижает потребление алкоголя у мышей (Jerlhag et al., 2009), а воздействие антагонистов GHS-R1A снижает подкрепляющие возможности амфета-

мина и кокаина (Jerlhag et al., 2010). Клинические данные также говорят о роли GHS-R1A в регуляции потребления наркотиков (Landgren et al., 2008, 2010). Интересен тот факт, что ограничение пищи, которое повышает уровень грелина (Gualillo et al., 2002), увеличивает кокаино- и амфетамининдуцированную локомоторную стимуляцию, увеличивает поиск кокаина и самостимуляцию от кокаина или амфетамина у крыс (Carroll et al., 1979).

В исследованиях человеческого генома гиплотип грелинового гена был связан с отцовским наследованием расстройств употребления алкоголя (Landgren et al., 2010) и с повышением степени алкогольной зависимости (Landgren et al., 2008).

После употребления алкоголя уровень грелина в плазме снижается у здоровых особей (Calissendorff et al., 2005, 2006; Zimmermann et al., 2007) в одинаковой степени как и после приема пищи (Tschop et al., 2001). Было показано, что повышение уровня грелина во время первоначальной фазы абстиненции, не отличается от здоровой группы поздних фаз абстиненции (Wurst et al., 2007), и что повышение уровня грелина связано с непреодолимым желанием во время абстиненции (Addolorato et al., 2006).

Таким образом, точный механизм, через который грелин вызывает потребление и поиск награды достаточно хорошо изучен, но вероятно включает работу на уровне холинергическо-дофаминергической системы подкрепления. GHS-

R1A представлены пре- и постсинаптически в VTA (Abizaid et al., 2006), а также на холинергических нейронах в LDTg (Dickson et al., 2010). Грелиновые инъекции в эти области мозга повышают прилежащий дофамин (Jerlhag et al., 2007), повышают потребление алкоголя (Jerlhag et al., 2009) и потребление пищи совместно с мотивированными поведениями, связанными с предпочитаемой пищей (Egecioglu et al., 2010; Skibicka et al., inpress-b). Центральная грелиновая сигнальная система изменяет некоторые компоненты дофаминергических нейронов в VTA и повышает возможность подкрепляющих агентов, таких как пища, алкоголь или наркотические вещества, активируя среднемозговую дофаминовую систему подкрепления (Holst et al., 2003). Возможно GHS-R1A регулируются независимо от грелина, например, через гетеродимеризацию на дофаминовые D1-рецепторы (Jiang et al., 2006).

Центральная грелиновая система показала значение в подкреплении от алкоголя (Jerlhag et al., 2009, inpress), кокаина, амфетамина (Jerlhag et al., 2010; Wellman et al., 2005; Tessari et al., 2007), и предпочитаемой пищи (Egecioglu et al., 2010; Perello et al., 2010; Skibicka et al., inpress-a, inpress-b). Совместно эти данные подразумевают, что грелиновая центральная система, включая GHS-R1A, может являться ведущей целью для развития стратегии лечения наркотической зависимости.

1.5. Кортиколибериновая система мозга

В 1950-х гг. в гипоталамусе обнаружили фактор пептидной природы, активирующий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). И только в 1981 г. этот фактор – КРГ – выделили из гипоталамуса овцы (Vale et al., 1981). Доказали, что КРГ является пептидом, состоящим из 41 аминокислотного остатка, и синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах гипоталамуса (Vale et al., 1981; Swanson et al., 1983). Под влиянием стрессорных стимулов КРГ транспортируется посредством аксонального транспорта из гипоталамуса в срединное возвышение. Затем он высвобождается в систему портальной циркуляции и активирует высвобождение дериватов проопиомеланокортина (таких как АКТГ и β -эндорфин) из передней доли гипофиза. АКТГ попадает в общую систему кровообращения, достигает надпочечников и активирует высвобождение глюкокортикоидов. КРГ-иммунореактивные клетки обнаружили не только в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, но и экстрагипоталамически. КРГ-иммунореактивные клетки широко представлены в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски, голубом пятне (locuscoeruleus), парабрахияльных ядрах, дорсальном комплексе блуждающего нерва, префронтальной коре (Swanson et al., 1983). Анатомическое распределение КРГ говорит об участии этого нейропептида в регуляции реакций на стрессорные раздражители, вегетативной нервной системы, потребления пищи и когнитивных процес-

сов. Позже, фармакологическими исследованиями (Nijssen et al., 2000; vanGaalен et al., 2003; Zorrilla et al., 2003) подтвердилось решающее значение КРГ в контроле этих физиологических процессов. Участие КРГ в регуляции стрессорных реакций подтверждается данными об увеличении содержания пептида в реакции на стресс в различных областях мозга, включая медиабазальные отделы гипоталамуса и центральное ядро миндалины (MerloPich et al., 1993; Merali et al., 1998; Hand et al., 2002; Cook, 2004). Было показано, что длительный стресс ускоряет адаптацию гипоталамической и экстрагипоталамической КРГ-систем, что меняет поведенческие и физиологические ответы на стресс (Albeck et al., 1997; Breese et al., 2004; Bruijnzeel et al., 2001, 2005).

Вскоре после биохимических исследований пептидов семейства КРГ авторадиграфически охарактеризовали участки связывания КРГ и КРГ-подобных пептидов. Максимальная плотность данных участков связывания зарегистрирована в передней доле гипофиза, миндалине, коре мозга и гиппокампе (DeSouza et al., 1984, 1985). Примерно через 10 лет после этого клонировали два типа рецепторов к КРГ – КРГ₁ и КРГ₂ рецепторы (Chen et al., 1993; Perrin et al., 1993; Lovenberg et al., 1995). Два подтипа рецепторов КРГ являются рецепторами, связанными с G-белком и аденилатциклазой (Chalmers et al., 1996; Lewis et al., 2001). КРГ₁ рецептор экспрессируется в передней доле гипофиза и играет более значимую роль, чем КРГ₂ рецептор, в регуляции гипота-

ламо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Chalmers et al., 1995; Potter et al., 1994). Более того, КРГ₁ рецептор экспрессируется в неокортикальных областях, мозжечке, гиппокампе, базолатеральной миндалине и структурах ствола мозга, таких как заднее-боковое и педункуло-мостовое ядра покрышки и парабрахиальное ядро (Potter et al., 1994). КРГ₂ рецептор существует в трех изоформах: КРГ_{2a} и КРГ_{2b} рецепторы найдены у крыс и человека, а КРГ_{2c} рецепторы – только у человека (Lovenberg et al., 1995; Liaw et al., 1996; Kostich et al., 1998). В противоположность КРГ₁ рецепторам КРГ_{2a} рецепторы экспрессируются преимущественно в подкорковых структурах мозга: боковая перегородка, паравентрикулярное и вентромедиальное ядра гипоталамуса (Lovenberg et al., 1995). КРГ_{2b} рецептор экспрессируется в нейрональных структурах на периферии и в меньшей степени в мозгу (Lovenberg et al., 1995).

Внутрижелудочковое введение КРГ инициирует широкий спектр физиологических и фармакологических реакций. Поведенческие эффекты КРГ зависят от состояния животного. Например, центрально вводимый КРГ вызывает поведенческую активацию у грызунов, находящихся в их обычных условиях (Sutton et al., 1982; Dunn, Berridge, 1990). При этом, КРГ вызывает выраженное угнетение поведения у животных, подвергнутых значимому стрессорному воздействию (Cole, Koob, 1988). Повышенная тревожность крыс

после центрального введения КРГ показана в разных экспериментальных тестах. КРГ при центральном введении удлиняет латентный период выхода и снижает время нахождения вне темной камеры в оборонительном тесте (Takahashi et al., 1989), снижает время нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (Moreau et al., 1997), снижает общительность в зоосоциальных тестах (Dunn, File, 1987), потенцирует звуковую мигательный реакцию (стартл-рефлекс) (Swerdlow et al., 1986).

Исследования с использованием антагонистов рецепторов КРГ, подтвердили мнение, что КРГ вызывает тревожность и депрессивноподобное состояние. Блокирование рецепторов КРГ не влияет на поведение при условиях воздействия слабых стрессорных факторов. Наоборот, антагонисты рецепторов КРГ снижают тревожность у предварительно стрессированных крыс или у животных, тестируемых в условиях воздействия похожих аверсивных стрессорных факторов (Menzaghi et al., 1994). Последующие исследования в этом направлении делались с использованием антагонистов КРГ₁ рецепторов, которые, как оказалось, обладают анксиолитическими свойствами. Было доказано, что большинство селективных антагонистов рецепторов КРГ₁ снижают тревожность в разных экспериментальных моделях на животных (Okuyama et al., 1999; Keck et al., 2001; Griebel et al., 1998, 2002; Li et al., 2003; Lelas et al., 2004). Важно отметить, что многие антагонисты КРГ₁ рецепторов вместе с анксиоли-

тической обладают и антидепрессантной активностью (Cryan et al., 2002; Griebel et al., 2002).

Интересно, что острая отмена алкоголя приводит к инициации центральных механизмов стресса, в частности, системы кортиколиберина, с которыми во многом связывают негативную эмоциональную настроенность пациента (Weiss et al., 2001; Koob, 1999, 2003). В результате этой активации повышается вероятность развития достаточно тяжелых эмоциональных расстройств (тревожное и депрессивное состояния) (Nemeroff, 1992; Adamec, 1997; Stam, 2000). Кроме активации системы КРГ алкоголь повышает высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов посредством активации рецепторов КРГ в мозгу (Wilkins et al., 1982; Seyler et al., 1984; Sarnyai et al., 2001). Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы потенцирует подкрепляющие эффекты психоактивных веществ, облегчая мозговую самостимуляцию и самовведение этих субстанций (Piazza, LeMoal, 1998; Лебедев А.А., 2002; Goeders, 2003; Мещеров Ш.К., 2004; Шабанов П.Д. и др., 2002, 2004, 2006). Более того, стрессогенные факторы сенситизируют экстрагипоталамическую КРГ-систему, которая сама по себе потенцирует подкрепляющие эффекты психоактивных веществ (Cole et al., 1990; Cador et al., 1993; Stam et al., 2000; Bruijnzeel et al., 2001). Исходя из этого, изучение значения центральных механизмов стресса для развития алкогольной зависимости представляется крайне важным.

Таким образом, мы имеем прямые доказательства участия рецепторов КРГ и всей кортиколибериновой системы в механизмах аддикции, вызываемых психостимуляторами, опиатами, гипноседативными средствами и гваллюциногенами (Sarnyai et al., 2001; Koob, 2003; Bruijnzeel, Gold, 2005).

1.6. Заключение

Данный обзор показывает, что структуры центральной расширенной миндалины формируют важнейшую часть системы, обеспечивающей воспроизведение и поддержание подкрепляющих свойств самостимуляции медиального переднего мозга. Она взаимодействует с миндалиной, вентральным стриопаллидумом и магноцеллюлярным комплексом, осуществляя функциональные связи для обеспечения деятельности системы награды, а также связи с корковыми зонами мозга, участвующими в подкреплении.

К числу значимых элементов подкрепления следует отнести кортиколибериновую систему мозга. Приведенные в обзоре данные указывают на вероятное участие рецепторов КРГ в механизмах тревоги и депрессии, которые, как правило, сопровождают течение лекарственной зависимости и являются неотъемлемыми элементами данного заболевания. Кроме того, имеются прямые доказательства участия рецепторов КРГ и всей кортиколибериновой системы в механизмах аддикции, вызываемых психостимуляторами, опиатами, гипноседативными средствами и гваллюциногенами

[Sarnyaietal., 2001; Koob, 2003; Buijnzeel, Gold, 2005].

Неоспорима существенная роль орексиновой и грелиновой системы в механизмах подкрепления. В обзоре обозначены вероятные механизмы работы этих систем, зоны влияния и точки приложения.

Роль каждой из этих систем к настоящему времени становится вполне понятна, однако, если рассматривать ситуацию в целом, возникает вопрос взаимодействия их между собой. Или же это независимые друг от друга рычаги влияния на процесс развития аддикции? Ответив на эти вопросы мы сможем еще на один шаг приблизиться к пониманию механизмов возникновения зависимости, а значит, к способам воздействия на этот процесс. Именно эти данные и позволили сформулировать цель настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Выбор животных

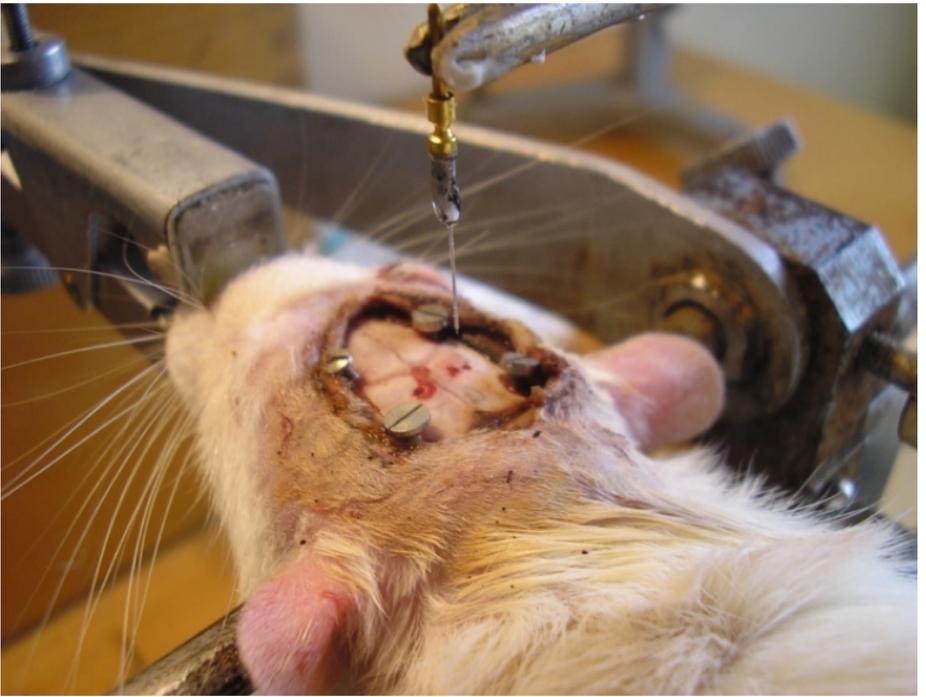
Опыты выполнены на крысах самцах Вистар массой 200-220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20-22°C, относительная влажность – 50–70%. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00-20.00. Все опыты проведены в осен-

не-зимний период.

2.2. Вживление электродов и канюль в структуры мозга

Вживление электродов и канюль в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа (König K. P., Klippel A. A., 1963; Дробленков А. В., 2006). Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировались на микроразъеме, который фиксировался на черепе самотвердеющей пластмассой (рис.1).





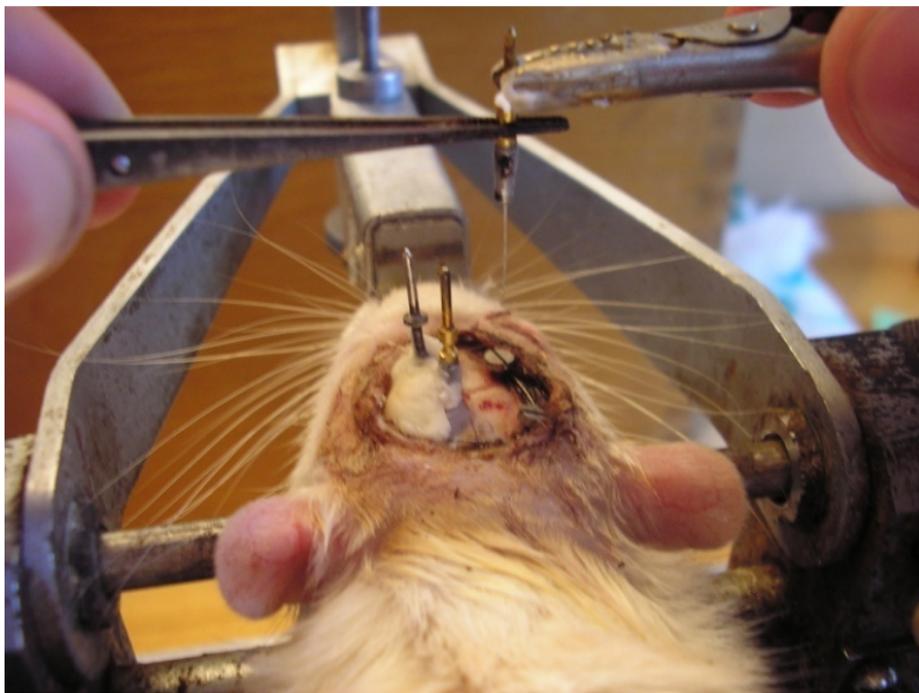
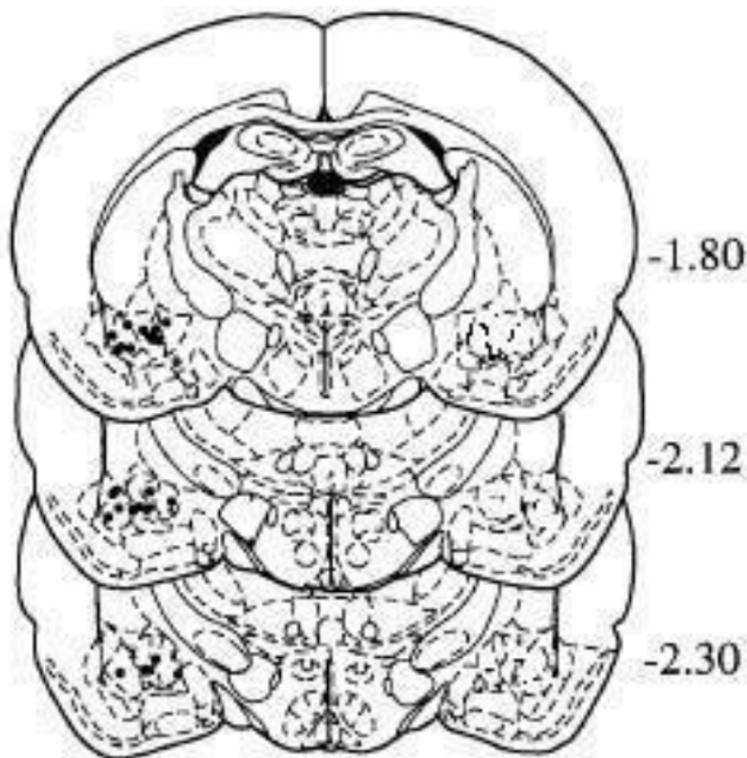




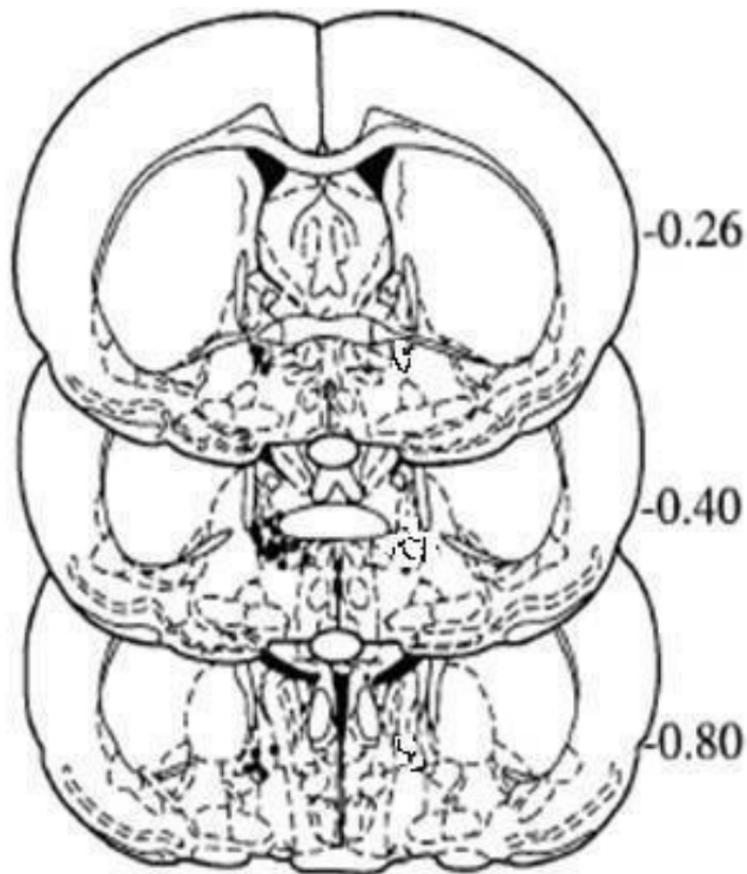
Рис. 1. Последовательные этапы проведения операции по
вживлению
электродов и микроканюль в мозг крысы

Металлические направляющие канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм вживляли униполярно в правый желудочек мозга одновременно с электродами, вводимыми в латеральный гипоталамус, по следующим координатам (рис.2): AP = 0,8 мм назад от брегмы, SD = 1,4 мм латераль-

но от сагитального шва, $H = 3,8$ мм от поверхности черепа согласно атласу К. Р. König и А. А. Klippel (1963).



A



Б

Рис. 2. Морфологическая картина зон микроинъекций веществ в центральное ядро миндалины (А) и ядро ложа ко-

нечной полоски (Б)

Координаты по атласу К. Кёнига и А. Клиппеля (1963). Показаны фронтальные срезы в мм относительно брегмы.

Канюли фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой и после операции закрывали специальным колпачком, который временно снимали для введения веществ в структуру мозга.

При внутривентрикулярном введении веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей.

Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с. (рис.4).



Рис. 4. Фронтальный срез головного мозга крысы.

Стрелкой указана область вживления электрода в латеральный гипоталамус.

2.3. Методы самораздражения мозга у крыс

Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получе-

ния электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговыми значениями тока в режиме «фиксированных пачек»– FR1). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Анализировали частоту и пороги реакции самостимуляции. Фармакологические препараты вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Частота нажатий регистрировалась автоматически (рис.5).



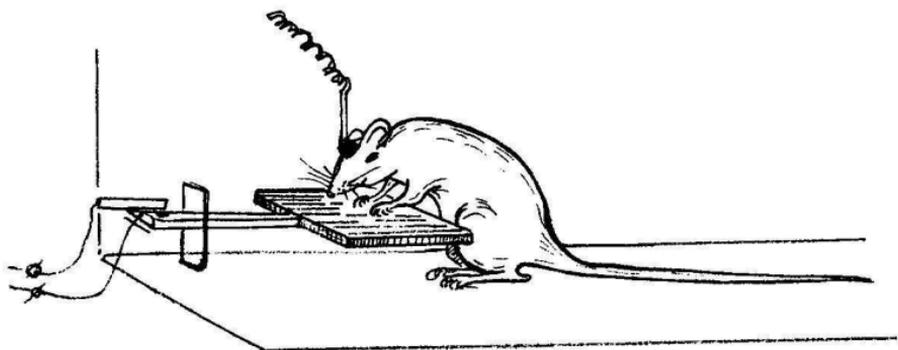
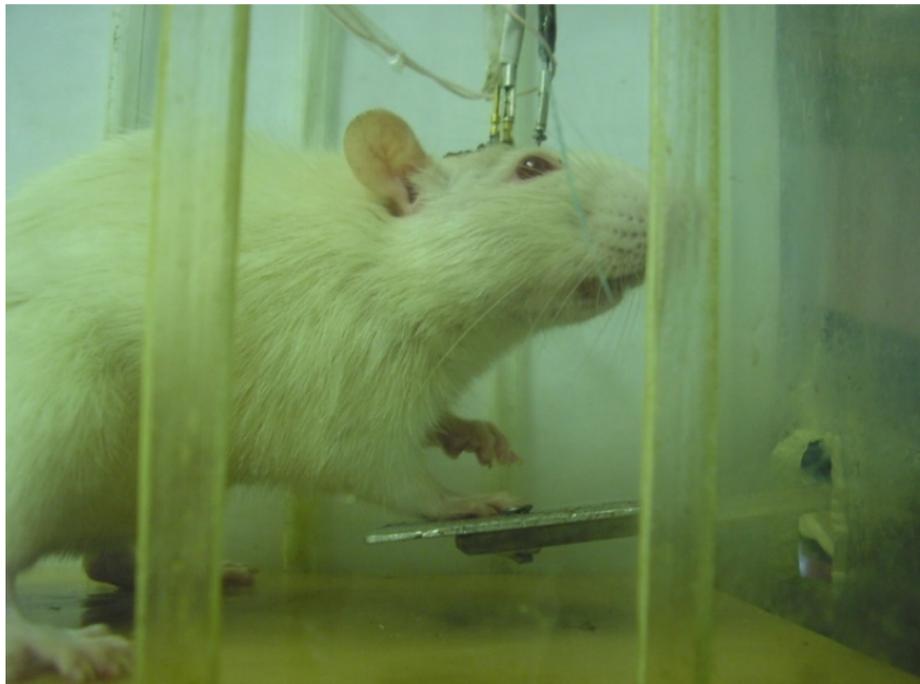


Рис. 5. Реакция pedalной самостимуляции у крыс в камере Скиннера

Два верхних фото демонстрируют нативную методику самостимуляции, внизу – схематическое изображение методики.

Регистрировали число нажатий на педаль в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутривенную микроинъекцию препарата и через 15-20 мин повторно регистрировали число нажатий на педаль за 10-минутный интервал времени. В дополнительных сериях экспериментов исследовали порог возникновения реакций нажатия на педаль. После определения значений силы тока, когда наблюдаются первые изменения в поведении животного, производили ступенчатое повышение тока с шагом в 5 мкА. В камере Скиннера подавали ток в навязанном режиме (серии прямоугольных импульсов отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, интервалы между сериями импульсов 0,5 с) нарастающими порциями (primingstimulation) с интервалом 30 с длительностью по 5 с до появления стойких нажатий педали. Процедуру поиска пороговых значений силы тока повторяли 2 раза. Затем повышали силу тока на 10% от пороговых значений, когда наблюдали выраженную реакцию самостимуляции, и снижали

ток порциями (шаг 5 мкА длительностью 30 с) до появления отказа от нажатий педали. Процедуру поиска пороговых значений силы тока также повторяли 2 раза. При совпадении значений силы тока, полученных с использованием нарастающего и снижающего режимов, его считали порогом реакции самостимуляции. Затем производили внутривенную микроинъекцию препарата, и через 15-20 мин повторно производили поиск порога реакции самостимуляции.

При изучении подкрепляющих свойств электрической стимуляции мозга в ряде случаев использовался свободный режим подкрепления, когда электрическая стимуляция мозга длится все время нажатия педали (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992). Использование данного режима предполагает повышенный уровень нагрузки на подкрепляющие механизмы головного мозга и дает возможность выявлять отрицательную эмоциональную составляющую реакции самостимуляции, которая обычно следует после 0,5 секунды начала раздражения и заставляет животное отжимать педаль, как бы избегать ее (Звартау Э. Э., 1988; Вартамян Г. А., Петров Е. С., 1989).

2.4. Условное предпочтение места

Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35*35*30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были

разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей. В течение первых двух дней эксперимента животных помещали в установку с целью их адаптации. В первый тестовый день регистрировали время нахождения животного в каждом отсеке в течение 10 мин для определения исходного предпочтения. Отсек считался предпочитаемым, если животное проводило в нем больше 50% времени. В последующие 6 дней обусловливания дверцу между отсеками закрывали. В традиционном варианте животные получают через день инъекцию препарата непосредственно перед помещением в исходно не предпочитаемый отсек на 60 мин и инъекцию физиологического раствора перед помещением в исходно предпочитаемый отсек; животные контрольной группы получают только физиологический раствор. В условиях наших опытов в качестве средства инициации предпочтения использовали грелин (или орексин), вводимый внутривентрикулярно. Во второй тестовый день дверцы открывали и повторно измеряли время нахождения в каждом из отсеков в течение 10 мин. Животные контрольной группы получали только физиологический раствор.

2.4.1. Методика выработки условного предпочтения места

Животному делается укол без введения каких-либо веществ, затем через 5 минут оно помещается в предпочитаемое поле на 30 мин. После часа перерыва тому же животному

вводится препарат, вызывающий предпочтение места совместно с исследуемым веществом, и через 5 минут оно помещается в непредпочитаемое поле камеры на 30 минут. Таким образом в течение пяти дней подряд мы проводим группу животных, пытаясь вызвать у них стойкое предпочтение, ранее непредпочитаемого поля. На шестой день мы сажаем то же животное (уже не вводим никаких препаратов) в камеру с открытой дверцей между полями на 10 мин. Далее определяем время нахождения животного в каждом отсеке и число переходов между ними. Результаты считаются положительными, если на шестой (контрольный) день у животного не выработалось предпочтение места.

2.4.2. Методика экспрессии выработанного предпочтения места

Животному делается укол без введения каких-либо веществ, затем через 5 минут оно помещается в предпочитаемое поле на 30 мин. После часа перерыва тому же животному вводится препарат, вызывающий предпочтение места, и через 5 минут оно помещается в непредпочитаемое поле камеры на 30 минут. Таким образом в течение пяти дней подряд мы проводим группу животных, вызывая у них стойкое предпочтение, ранее непредпочитаемого поля. На шестой день мы помещаем животное в камеру с открытой дверцей между полями, не вводя при этом никаких препаратов. При правильном выполнении методики мы получаем предпочте-

ние животными ранее непреподобляемого поля. На седьмой день мы НЕ вводим препарат, вызывающий предпочтение места, а используем исследуемое вещество, вероятно блокирующее выработанное, в ходе методики, предпочтение. Поднимаем дверцу между полями и сажаем животное в камеру на 10 мин. Далее определяем время нахождения в каждой камере и число перебегов между ними. Результаты считаются положительными если время нахождения в отсеке с введением препарата, вызывавшего предпочтение места, снижается после введения исследуемого вещества (относительно контрольной группы без введения интересующего нас препарата).

2.4.3. Влияние типа покрытия поля на эффект фенамина

Препарат

Количество времени в другом поле (с.)

Количество времени в поле, в котором вводились препараты (с.)

Количество перебегов между полями (среднее)

Фенамин 1 мг/кг, в/б на поле с решеткой

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

Фенамин 1мг/кг, в/б на гладком поле

183±45

417±46*

7,5±3

Вывод: в ходе эксперимента мы выяснили, что тип покрытия отсека в опыте с предпочтением места не влияет на эффект фенамина и в анализе следующих данных учитываться не будет.

2.5. Фармакологические вещества, используемые для анализа

эмоциональных форм поведения

Для фармакологического анализа использовали психомоторный стимулятор фенамин (1 мг/кг), который вводили внутривенно за 30 мин до изучения самостимуляции (после определения фоновых ее значений), а в опытах условного предпочтения места непосредственно перед помещением в исходно непредпочитаемый отсек. Астрессин (неизбирательный антагонист рецепторов КРГ), грелин, орексин, а также их антагонисты: синтетический антагонист OX1R рецепторов орексина – SB-408124, рекомбинантный антагонист OX1R рецепторов – Orexin B₁₈₋₂₈, пептидный антагонист грелина – [D-Lys³]-GHRP-6. Все препараты в трех дозировках по 0,1; 1; 10 мкг (Sigma, США) вводили внутривенно в желудочек мозга через вживленную каню-

лю. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 с за 10-15 мин до тестирования после определения исходных значений самораздражения латерального гипоталамуса.

2.6. Статистическая обработка полученных материалов

Выборка для каждого вещества составила не менее 10-12 опытов. Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ GraphPadPrizmv.5, SPSSSigmaStat 3.0 и Minitab 14. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Исследование эффектов введения антагонистов орексина в желудочки мозга для подкрепляющих свойств психоактивных веществ

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для исследования реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в левый боковой желудочек для изучения центральных эффектов действия антагониста орексина SB-408124 (1 мкл на инъекцию) на подкрепляющие свойства фармакологических веществ. Исследования показали, что при системном введении фенамина (1 мг/кг, в/бр) на 32% повышал частоту нажатий педали в камере Скиннера (т.е. число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса (табл. 1,2,3). А введение антагонистов орексина в обеих дозах (1мкг/мкл;10 мкг/мкл) в желудочек мозга снижало эффекты фенамина (число нажатий на педаль) (табл. 1,2).

Табл. 1. Действие фенамина при внутрибрюшинном введении, антагониста орексина SB-408124 (1мкг), рекомби-

нантного антагониста OX1R рецепторов Orexin B18-28 (1мкг) при внутрижелудочковом введении и их комбинации на реакцию самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции

(мкА)

До введения

После введения

До введения

После введения

Фенамин 1мг/кг, в/б

144,5±19

100%

216,25±26*

132%

143,25±18

100%

125±22

85,9%

SB-408124 1мкг/мкл, в/ж

78±10

100%

76±9

101%

89±11

100%

88±11

99%

Фенамин 1мг/кг, в/б + SB-408124 1мкг/мл, в/ж

116,5±15

100%

129,75±18

115%

80±10

100%

68,5±12

96,8%

Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мл, в/ж

125,9±16

100%

123,3±16

98,8%

121.3±15

100%

120±15

100,1%

Фенамин 1мг/кг, в/б + Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мкл, в/ж

264,4±33

100%

278,5±35

113,4 %

214,4±28

100%

212,5±30

103,8%

Напротив, оба антагониста орексина (1 мкг, в/ж) достоверно не меняли основных показателей при регистрации реакции самостимуляции в камере Скиннера (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). При введении SB-408124 (1мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдается снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 115%, а пороги самостимуляции повышаются с 85,9% до 96,8%. При введении антагониста орексина Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эффектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 113,4%, а пороги самостимуляции повышаются с

85,9% до 103,8%.

Табл. 2. Действие фенамина при внутрибрюшинном введении, антагониста орексина SB-408124 (10мкг), Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг) при внутрижелудочковом введении и их комбинации на реакцию самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции

(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Фенамин 1мг/кг, в/б

144,5±19

100%

216,25±26*

132%

143,25±18

100%

125±22

85,9%

SB-408124 10 мкг/мкл, в/ж

118±13

100%

121±10

103%

62±8

100%

58,7±5

98%

Фенамин 1мг/кг, в/б + SB-408124 10 мкг/мкл, в/ж

86,5±7

100%

97,1±9

109,6%

110±14

100%

118,3±15

105,1%

Orexin B₁₈₋₂₈ 10 мкг/мкл, в/ж

93,9±10

100%

92,5±7

99,3%

141,7±11

100%

145±13

103%

Фенамин 1мг/кг, в/б + Orexin B₁₈₋₂₈ 10 мкг/мкл, в/ж

134,8±16

100%

145,5±10

106,4 %

82,5±8

100%

86,1±6

103%

В дозе 10мкг/мкл оба антагониста орексина достоверно не изменяли основных показателей при регистрации реакции самостимуляции в камере Скиннера (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). Однако при введении SB-408124 (10мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдается явное снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 109,6%, а пороги самостимуляции повышаются с 85,9% до 105,1%. При введении антагониста орексина Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эф-

фектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1 мг/кг, в/б), снижается со 132% до 106,4%, а пороги самостимуляции снижаются со 122,9% до 103%.

Табл. 3. Действие фенамина при внутрибрюшинном введении, SB-408124 (0,1 мг), Oregin B₁₈₋₂₈ (0,1 мг) при внутрижелудочковом введении и их комбинации на реакцию самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10 мин

Пороги самостимуляции
(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Фенамин 1 мг/кг, в/б

144,5±19

100%

216,25±26*

132%

143,25±18

100%

125±22

85,9%

SB-408124 0,1 мкг/мкл, в/ж

103,6±10

100%

105,1±9

101%

94±10

100%

92±10

99%

Фенамин 1мг/кг, в/б + SB-408124 0,1 мкг/мкл, в/ж

126,4±16

100%

149,9±17

129%

90±10

100%

104±12

117,6%

Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1 мкг/мкл, в/ж

95,7±12

100%
94,9±10
98,3%
85±10
100%
86,4±7
101 %

Фенамин 1мг/кг, в/б + Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1 мкг/мкл, в/ж

154,7±21
100%
203,4±18
133 %
135±14
100%
154,6±18
118,3%

В дозе 0,1 мкг/мкл оба антагониста орексина достоверно не изменяли основных показателей при регистрации реакции самостимуляции в камере Скиннера (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). При введении антагонистов орексина (0,1 мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), не наблюдалось достоверное изменение эффектов фенамина (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции).

Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35*35*30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей. Исследования влияния на выработку предпочтения места и экспрессию выработанного предпочтения места показали, что при внутрибрюшинном введении фенамина (1мг/кг) значительно повышал время нахождения животного в отсеке, в котором вводился препарат. На фоне блокады рецепторов орексина его антагонистами в дозах 1мкг и 10мкг эффект фенамина проявлялся в меньшей степени (табл. 4,5,6,7).

Табл. 4. Эффекты антагонистов орексина (1мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7±2

SB-408124 1мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

296±15

304±15

10±2

SB-408124 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

285±26

315±27

11±3

Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

306±13

294±13

13±5

Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

234±51

331±24*

11±3,5

Напротив, в опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места SB-408124 (1мкг) и Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг) при введении их внутрижелудочно достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении SB-408124

(1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 315с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. При введении Ogepin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 331с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 11.

Табл. 5. Эффекты антагонистов орексина (1мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

SB-408124 1мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

301±15

299±15

10±4

SB-408124 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

271±24

329±27*

11±3

Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

292±13

308±13

14±4

Orexin B₁₈₋₂₈ 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

217±17

382±19,6*

10±3

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места SB-408124 (1мкг) и Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг) при введении их внутрижелудочково достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении SB-408124 (1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось

с 424,6с до 329с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 382с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 10.

Табл. 6. Эффекты антагонистов орексина (10мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

SB-408124 10мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

303 ± 16

297 ± 16

11 ± 2

SB-408124 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б
282±21
318±20
8±2

Orexin B₁₈₋₂₈ 10мкг/мкл, в/ж + 1мл физ.р-ра , в/б
301±10
299±9
6±2

Orexin B₁₈₋₂₈ 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б
276±36
324±18
13±3

В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места SB-408124 (10мкг) и Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг) при введении их внутрижелудочно достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении SB-408124 (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 318с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 8. При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б)

б), снижалось с 424,6с до 324с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 13.

Табл. 7. Эффекты антагонистов орексина (10мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

SB-408124 10мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

294 ± 8

306 ± 7

8 ± 3

SB-408124 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

264 ± 21

336 ± 23

11±4

Orexin B₁₈₋₂₈ 10мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

299±11

301±9

10±2

Orexin B₁₈₋₂₈ 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б

242±15

358±14

7±3

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию вырабатанного предпочтения места SB-408124 (10мкг) и Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг) при введении их внутривентрикулярно достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении SB-408124 (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 336с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 358с, а число переходов из отсека в отсек не изменялось.

Табл. 8. Эффекты антагонистов орексина (0,1мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

SB-408124 0,1мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

306 ± 13

394 ± 13

8 ± 2

SB-408124 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

196 ± 20

404 ± 22

7 ± 2

Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1мкг/мкл, в/ж + 1мл физ.р-ра, в/б

303 ± 11

297±12

11±3

Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

185±33

415±19

12±3

В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места SB-408124 (0,1мкг) и Orexin B₁₈₋₂₈ (0,1мкг) при введении их внутрижелудочно достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении антагонистов орексина (0,1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) оба антагониста достоверно не влияли на эффекты фенамина.

Табл. 9. Эффекты антагонистов орексина (0,1мкг/мкл) на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6±44*

7±2

SB-408124 0,1мкг/мкл, в/ж+ 1мл физ. р-ра, в/б

308±11

292±10

7±2

SB-408124 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

188±16

412±17

8±3

Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

307±10

293±9

9±3

Orexin B₁₈₋₂₈ 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

198±13

402±13

8±2

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места SB-408124 (0,1мкг) и Orexin

V_{18-28} (0,1мкг) при введении их внутрижелудочно достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении антагонистов орексина (0,1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б), оба антагониста достоверно не влияли на эффекты фенамина.

3.2. Исследование эффектов введения антагониста грелина в желудочки мозга для подкрепляющих свойств психоактивных веществ

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для исследования реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в левый боковой желудочек для изучения центральных эффектов действия антагониста грелина (1 мкл на инъекцию) на подкрепляющие свойства фармакологических веществ. Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг, в/бр) на 32% повышал частоту нажатий педали в камере Скиннера (т.е. число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. А введение пептидного антагониста грелина – [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 1мкг/мкл в желудочек мозга снижало эффекты фенамина (число нажатий на педаль) (табл. 10).

Табл. 10. Действие фенамина при внутрибрюшинном введении, антагониста грелина – [D-Lys³]-GHRP-6 при внутрижелудочковом введении и их комбинации на реакцию самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции

(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Фенамин 1мг/кг, в/б

144,5±19

100%

216,25±26*

132%

143,25±18

100%

125±22

85,9%

[D-Lys³]-GHRP-6 1мкг/мкл, в/ж

86.25±11

100%

81±10

95.1%

91.8±12

100%

92.5±12

100%

Фенамин 1мг/кг, в/б + [D-Lys³]-GHRP-6 1мкг/мкл, в/ж

89±11

100%

105,5±13

118%

53±7

100%

46,9±6

90,1%

[D-Lys³]-GHRP-6 10мкг/мкл, в/ж

79±11

100%

73,5±8

94,6%

135,8±13

100%

138,1±10

102%

Фенамин 1мг/кг, в/б + [D-Lys³]-GHRP-6 10мкг/мкл, в/ж

67±14

100%

81±9

128%

83,2±6

100%

104±5

125%

[D-Lys³]-GHRP-6 0,1 мкг/мкл, в/ж

88,2±9

100%

84±7

98,1%

96±10

100%

99±9

101%

Фенамин 1мг/кг, в/б + [D-Lys³]-GHRP-6 0,1 мкг/мкл, в/ж

92±11

100%

124±7*

128%

71±9

100%

90±6*

117%

Напротив, [D-Lys³]-GHRP-6 во всех трех дозах при внутривенном введении достоверно не влиял на показатели реакции самостимуляции в камере Скиннера. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдалось снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 118%, а пороги самостимуляции снижаются со 122,9% до 90,1%. При введении антагониста грелина [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 10мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), показатели фенамина не изменялись. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 0,1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), эффект фенамина также достоверно не меняется.

Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35*35*30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей. Исследования влияния на выработку предпочтения

места и экспрессию выработанного предпочтения места показали, что при внутрибрюшинном введении фенамин (1 мг/кг) значительно повышал время нахождения животного в отсеке, в котором вводился препарат. На фоне блокады рецепторов грелина антагонистом грелина – [D-Lys³]-GHRP-6 в дозах 1 мкг эффект фенамина проявлялся в меньшей степени (табл. 11,12).

Табл. 11. Эффекты антагониста грелина на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1 мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

[D-Lys³]-GHRP-6 1 мкг/мкл, в/ж+ 1 мл физ. р-ра, в/б

301 ± 11

299 ± 11

9 ± 3

[D-Lys³]-GHRP-6 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б
268±34
332±33
10±3

[D-Lys³]-GHRP-6 10мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б
306±12
294±11
10±2

[D-Lys³]-GHRP-6 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б
182±28
418±28*
8±3

[D-Lys³]-GHRP-6 0,1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б
305±8
295±10
7±2

[D-Lys³]-GHRP-6 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б
184±30
416±28
8±3

Напротив, в опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места [D-Lys³]-GHRP-6 при введении внутрижелудочно во всех трех дозах достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 332с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 10. При введении антагониста грелина в дозе 10мкг(в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) показатели фенамина не менялись. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 0,1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, и число переходов из отсека в отсек, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), также достоверно не изменялось.

Табл. 12. Эффекты антагониста грелина на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1 мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

[D-Lys³]-GHRP-6 1 мкг/мкл, в/ж + 1 мл физ. р-ра, в/б

293 ± 14

307 ± 14

9 ± 3

[D-Lys³]-GHRP-6 1 мкг/мкл, в/ж + фенамин 1 мг/кг, в/б

240 ± 21

360 ± 24*

9 ± 2

[D-Lys³]-GHRP-6 10 мкг/мкл, в/ж + 1 мл физ. р-ра, в/б

299 ± 16

301 ± 16

9 ± 2

[D-Lys³]-GHRP-6 10 мкг/мкл, в/ж + фенамин 1 мг/кг, в/б

172 ± 17

428 ± 13

6 ± 2

[D-Lys³]-GHRP-6 0,1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б
297±12
303±12
9±3

[D-Lys³]-GHRP-6 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б
202±18
398±21
7±2

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места антагонист грелина при введении внутривентрикулярно во всех трех дозах достоверно не влияли на нахождение животного в отсеке. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 360с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении антагониста грелина в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) показатели фенамина достоверно не изменялись. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 0,1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 398с, число переходов из отсека в

отсек не изменялось.

3.3. Исследование эффектов введения астрессина в желудочки мозга для подкрепляющих свойств психоактивных веществ.

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для исследования реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в левый боковой желудочек для изучения центральных эффектов действия астрессина (антагониста кортиколиберина) (1 мкл на инъекцию) на подкрепляющие свойства фармакологических веществ. Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг, в/бр) на 32% повышал частоту нажатий педали в камере Скиннера (т.е. число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Астрессин при введении внутрижелудочково во всех трех дозах снижал число нажатий на педаль. А введение его в обеих дозах (1 мкг/мкл; 10 мкг/мкл) в желудочек мозга снижало эффекты фенамина (число нажатий на педаль и пороги самостимуляции) (табл. 13).

Табл. 13. Действие фенамина при внутрибрюшинном введении, астрессина при внутрижелудочковом введении и их комбинации на реакцию самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10 мин

Пороги самостимуляции
(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Фенамин 1мг/кг, в/б

144,5±19

100%

216,25±26*

132%

143,25±18

100%

125±22

85,9%

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

80±10

100%

57±7*

73%

79±10

100%

89±11

117%

Фенамин 1мг/кг, в/б + астрессин 1мкг/мкл, в/ж

85,5±11

100%

101,25±13

116,8%

89,4±11

100%

67,5±8*

80%

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж

115,3±13

100%

81±11*

76%

142±15

100%

157,7±18

111%

Фенамин 1мг/кг, в/б + астрессин 10мкг/мкл, в/ж

125,7±13

100%

138±10

106,3%

71,1±8

100%

59,9±9

85%

Астрессин 0,1 мкг/мкл, в/ж

114±6

100%

98±4

94%

119±8

100%

115,8±6

97%

Фенамин 1мг/кг, в/б + астрессин 0,1 мкг/мкл, в/ж

115,3±14

100%

136,4±10

126%

73,4±9

100%

87,3±6

121%

При введении астрессина в дозе 1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдалось снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 117%, а пороги самостимуляции снижаются со 85,9% до 80%. При введении астрессина в дозе 10мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эффектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 106%, а пороги самостимуляции не изменяются. При введении астрессина в дозе 0,1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), эффект фенамина достоверно не меняется.

Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35*35*30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей. Исследования влияния на выработку предпочтения места и экспрессию выработанного предпочтения места показали, что при внутрибрюшинном введении фенамин (1мг/кг) значительно повышал время нахождения животного в отсеке, в котором вводился препарат. На фоне блокады рецепторов кортиколиберина астрессинном эффект фенамина проявлялся в меньшей степени (табл. 14,15).

Табл. 14. Эффекты астрессина на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1 мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

Астрессин 1 мкг/мкл, в/ж + 1 мл физ. р-ра, в/б

307 ± 11

293 ± 11

10 ± 3

Астрессин 1 мкг/мкл, в/ж + фенамин 1 мг/кг, в/б

249 ± 33

351 ± 37

9 ± 4

Астрессин 10 мкг/мкл, в/ж + 1 мл физ. р-ра, в/б

293 ± 11

307±11

7±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

272±30

328±32

12±3

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

302±7

298±7

8±2

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин 1мг/кг, в/б

202±25

398±28

10±3

В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места астрессин при введении внутрижелудочково в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 351с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении астрессина в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с

введением препаратов, относительно показателей фенамина (1 мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 328с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 12. При введении астрессина в дозе 0,1 мкг (в/ж) совместно с фенамином (1 мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1 мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 398с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 10.

Табл. 15. Эффекты астрессина на фоне фенамина в реакции условного предпочтения места (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Фенамин 1 мг/кг, в/б

175,4 ± 44

424,6 ± 44*

7 ± 2

Астрессин 1 мкг/мкл, в/ж + 1 мл физ. р-ра, в/б

297 ± 15

303 ± 15

13±4

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б

260±27,5

340±26,7*

8,6±1,8

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

308±8

292±9

11±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б

281±21

319±23

5±2

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж +1мл физ.р-ра , в/б

293±14

307±13

11±2

Астрессин0,1мкг/мкл, в/ж+ фенамин1мг/кг, в/б

212±17

388±18

5±2

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места астрессин при введении внутрижелудочно в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 340с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении астрессина в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 319с, число переходов из отсека в отсек при этом снизилось с 7 до 5. При введении астрессина в дозе 0,1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 388с, число переходов из отсека в отсек снизилось до 5.

3.4. Взаимодействие орексина и грелина с антагонистом кортиколиберина (астрессинном)

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для исследования реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в левый боковой желудочек для изучения центральных эффектов действия орексина, грелина, астрессина (антагониста кортиколиберина), а также их комбинации (1 мкл на инъекцию). Иссле-

дования показали, что орексин в дозе 10мкг (в/ж) и грелин при введении в дозах 1мкг и 10мкг (в/ж) повышали число нажатий на педаль за 10 минут (табл. 16,17). Астрессин в тех же дозах при внутрижелудочковом введении снижал число нажатий на педаль (табл. 16, 17). При этом одновременное введение орексина и астрессина (по 1мкг; по 10мкг, в/ж), так же как и грелина с астрессинном (по 1мкг; по 10мкг, в/ж) все же снижали эффекты самостимуляции.

Табл. 16. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой систем (по 1мкг) на примере реакции самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции
(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Орексин 1мкг/мкл, в/ж

74±9

100%

77±11

107%

142±18,5

100%

151±21

105%

Грелин 1мкг/мкл, в/ж

85±10

100%

95±12

113%

126±16

100%

122±15

94%

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

80±10

100%

57±7*

73 %

79±10

100%

89±11

117%

Грелин 1мкг/мкл, в/ж+Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

95,6±12

100%

80,9±9

84,8%

85±10

100%

97±12

101,6%

Орексин 1мкг/мкл, в/ж+Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

72,2±9

100%

65,8±8

90,3%

99,4±12

100%

98,8±12

99%

При введении грелина (1мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 13%, а пороги самостимуляции снизились на 6%. При введении астрессина (1мкг, в/ж) происходило резкое снижение числа нажатий на педаль животными на 27%, при этом пороги самостиму-

ляции повышались на 17%. При введении комбинации препаратов астрессина (1мкг, в/ж) и грелина (1мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 15%, при этом пороги самостимуляции достоверно не изменялись. При введении комбинации препаратов астрессина (1мкг, в/ж) и орексина (1мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 10%, при этом пороги самостимуляции достоверно не изменялись.

Табл. 17. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой систем (по 10мкг) на примере реакции самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции
(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Орексин 10 мкг/мкл, в/ж

60,1±12

100%

71,8±15

119,7%

78,1±16

100%

84,1±10

106%

Грелин 10 мкг/мкл, в/ж

58,1±4

100%

68,1±5

118,3%

80,6±5

100%

81,3±7

101,5%

Астрессин 10 мкг/мкл, в/ж

52,2±3

100%

34,2±2

66,5%

48,1±7

100%

66,9±9

139,3%

Грелин 10 мкг/мкл, в/ж+Астрессин 10 мкг/мкл, в/ж
86±7
100%
63,8±9
74%
87±10
100%
104±8
115%

Орексин 10 мкг/мкл, в/ж+Астрессин 10 мкг/мкл, в/ж
74,9±4
100%
58,6±6
82%
85±8
100%
95,3±5
124%

При введении орексина (10мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 20%, при этом пороги самостимуляции повышались на 6%. При введении грелина (10мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 18%, а пороги самостиму-

ляции достоверно не изменялись. При введении астрессина (10мкг, в/ж) происходило резкое снижение числа нажатий на педаль животными на 34%, при этом пороги самостимуляции повышались на 39%. При введении комбинации препаратов астрессина (10мкг, в/ж) и грелина (10мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 26%, при этом пороги самостимуляции повышались на 15%. При введении комбинации препаратов астрессина (10мкг, в/ж) и орексина (10мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 18%, а пороги самостимуляции повышались на 24%.

Табл. 18. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой систем (по 0,1мкг) на примере реакции самостимуляции у крыс.

Вещество, доза

Число нажатий на педаль за 10мин

Пороги самостимуляции

(мкА)

До введения

После введения

Довведения

После введения

Орексин 0,1 мкг/мкл, в/ж

55±4

100%

58±6

105,1%

102,5±8

100%

101,8±5

100%

Грелин 0,1 мкг/мкл, в/ж

53,7±3

100%

55,2±2

103%

96,2±6

100%

95,6±4

99%

Астрессин 0,1 мкг/мкл, в/ж

65±7

100%

61,6±3

95,3%

48,1±5

100%

51,2±4

106,8%

Грелин 0,1 мкг/мкл, в/ж+Астрессин 0,1 мкг/мкл, в/ж

103,3±9

100%

102±7

98%

70±5

100%

70±5

100%

Орексин 0,1 мкг/мкл, в/ж+Астрессин 0,1 мкг/мкл, в/ж

78,3±5

100%

80±8

101,9%

85±7

100%

86,4±6

101%

В опыта введения препаратов орексина, грелина и астрессина, а также их комбинаций в дозах по 0,1мкг внутриве-

лудочково результаты самостимуляции достоверно не менялись.

Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35*35*30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей. Исследования влияния на выработку предпочтения места и экспрессию выработанного предпочтения места показали, что при внутрижелудочковом введении грелин и орексин в дозах 1мкг и 10 мкг повышали время нахождения животного в отсеке, в котором вводился препарат (табл. 19, 20, 22, 23). Астрессин в некоторых условиях снижал эффекты орексина и грелина (табл 19, 20, 22, 23).

Табл. 19. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 1мкг, в/ж) на примере реакции условного предпочтения места у крыс (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 1мкг/мкл, в/ж

242± 23

358±26

8±2

Орексин 1мкг/мкл, в/ж

258±14

342±17

5±3

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

307±15

293±11

10±3

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж+грелин 1мкг/мкл, в/ж

279±21

321±27

9±4

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж+орексин 1мкг/мкл, в/ж

292±16

308±19

6±3

В опытах влияния препаратов на выработку предпочте-

ния места астрессин при введении внутривенно в дозе 1мкг достоверно не изменял время нахождения в отсеке с введением препаратов. Грелин (1мкг/мкл, в/ж) и орексин (1мкг, в/ж) повышали время нахождения в отсеке с введением препаратов. При введении астрессина на фоне грелина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей грелина, снижалось с 358 до 321, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 8 до 9. При введении астрессина на фоне орексина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей орексина, снижалось с 342 до 308, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 5 до 6.

Табл. 20. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 10мкг, в/ж) на примере реакции условного предпочтения места у крыс (влияние на выработку предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 10мкг/мкл, в/ж

228± 27

372±22

9±2

Орексин 10мкг/мкл, в/ж

262±17

338±24

10±4

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж

303±14

297±16

8±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+грелин 10мкг/мкл, в/ж

290±16

310±14

6±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+орексин 10мкг/мкл, в/ж

298±20

302±16

8±3

В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места астрессин при введении внутривентрикулярно в дозе 10мкг достоверно не изменял время нахождения в отсеке с введением препаратов. Грелин (10мкг/мкл, в/ж) и орек-

син (10мкг, в/ж) повышали время нахождения в отсеке с введением препаратов. При введении астрессина на фоне грелина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей грелина, не изменялось, а число переходов из отсека в отсек снижалось с 9 до 6. При введении астрессина на фоне орексина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей орексина, не изменялось, а число переходов из отсека в отсек снижалось с 10 до 8.

Табл. 21. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 0,1мкг, в/ж) на примере реакции условного предпочтения места у крыс (влияние на выработку предпочтения места под действием фенамина)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 0,1мкг/мкл, в/ж

298± 12

302±14

7±3

Орексин 0,1мкг/мкл, в/ж

307±14

293±18

5±1

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж

306±10

294±8

6±2

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж+грелин 0,1мкг/мкл, в/ж

311±12

289±7

4±1

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж+орексин 0,1мкг/мкл, в/ж

292±13

308±10

6±2

В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места при введении астрессина (0,1мкг, в/ж), орексина (0,1мкг, в/ж), грелина (0,1мкг, в/ж), а также их комбинаций показатели достоверно не изменялись.

Табл. 22. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 1мкг,в/ж) на примере реак-

ции условного предпочтения места у крыс (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 1мкг/мкл, в/ж

266± 20

334±19

10±2

Орексин 1мкг/мкл, в/ж

219±17

381±23

6±2

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж

309±7

291±3

4±2

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж+грелин 1мкг/мкл, в/ж

279±18

321±17

7±3

Астрессин 1мкг/мкл, в/ж+орексин 1мкг/мкл, в/ж

232±19

368±16

12±3

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места астрессин при введении внутрижелудочно в дозе 1мкг достоверно не изменял время нахождения в отсеке с введением препаратов. Грелин (1мкг/мкл, в/ж) и орексин (1мкг, в/ж) повышали время нахождения в отсеке с введением препаратов. При введении астрессина на фоне грелина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей грелина, снижалось с 334 до 321, а число переходов из отсека в отсек снижалось с 10 до 7. При введении астрессина на фоне орексицина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей орексицина, снижалось с 381 до 368, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 6 до 12.

Табл. 23. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 10мкг,в/ж) на примере реакции условного предпочтения места у крыс (влияние на экспрессию выработанного предпочтения)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 10мкг/мкл, в/ж

257±16

343±17

5±1

Орексин 10мкг/мкл, в/ж

240±12

360±13

10±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж

301±12

299±9

6±3

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+грелин 10мкг/мкл, в/ж

251±23

349±15

8±2

Астрессин 10мкг/мкл, в/ж+орексин 10мкг/мкл, в/ж

255±14

345±12

7±2

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места астрессин при введении внутривентрикулярно в дозе 10мкг достоверно не изменял время нахождения в отсеке с введением препаратов. Грелин (10мкг/мкл, в/ж) и орексин (10мкг, в/ж) повышали время нахождения в отсеке с введением препаратов. При введении астрессина на фоне грелина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей грелина, не изменялось, а число переходов из отсека в отсек повышалось с 5 до 8. При введении астрессина на фоне орексина время нахождения в отсеке с введением препарата, относительно показателей орексина, снижалось с 360 до 345, а число переходов из отсека в отсек снизилось с 10 до 7.

Табл. 24. Взаимодействие орексиновой, грелиновой и кортиколибериновой системы (по 0,1мкг,в/ж) на примере реакции условного предпочтения места у крыс (влияние на экспрессию выработанного предпочтения места)

Препарат

Время в отсеке без введения препаратов (с.)

Время в отсеке с введением препаратов (с.)

Число переходов из отсека в отсек

Грелин 0,1мкг/мкл, в/ж

298±12

302±14

7±3

Орексин 0,1мкг/мкл, в/ж

307±14

293±18

5±1

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж

306±10

294±8

6±2

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж+грелин 0,1мкг/мкл, в/ж

311±12

289±7

4±1

Астрессин 0,1мкг/мкл, в/ж+орексин 0,1мкг/мкл, в/ж

292±13

308±10

6±2

В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места при введении астрессина (0,1мкг, в/ж), орексина (0,1мкг, в/ж), грелина (0,1мкг, в/ж), а также их комбинаций показатели достоверно не изменялись.

Глава 4.

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты демонстрируют, что УРПМ, как и реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, можно рассматривать как достаточно адекватную модель для изучения центрального действия исследуемых веществ и для оценки подкрепляющих свойств фармакологических агентов, обладающих эмоциональным подкрепляющим действием (наркогенов). При системном введении фенамин (1 мг/кг, в/бр) на 32% повышал частоту нажатий педали в камере Скиннера (т.е. число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Исследования влияния на выработку предпочтения места и экспрессию УРПМ показали, что при внутрибрюшинном введении фенамин (1мг/кг) достоверно повышал время нахождения животного в отсеке, в котором вводился препарат. Реализация единого механизма внутримозгового подкрепления зависит как от включения механизмов выработки, так и воспроизведения эмоционально-мотивационных и мнестических компонентов единого интеграционного

процесса подкрепления. Использование различных аспектов функционирования подкрепляющего механизма головного мозга, преимущественно связанных с формированием (консолидацией) энграммы или с ее воспроизведением, позволяет выявлять нейрохимические звенья обеспечения условно-рефлекторной деятельности. Реализация механизма внутримозгового подкрепления обеспечивается взаимосвязанной работой ряда нейрохимических систем мозга (ДА-, норадреналин-, серотонин-, ГАМК-, глутаматергической, опиоидной). Степень вовлечения нейрохимической системы зависит от ее включения в функциональный компонент единого механизма подкрепления (Шабанов, П.Д., 2014). Патологические изменения функционирования подкрепляющих систем мозга, по-видимому, связаны с нарушением и с разобщением связи между описанными условнорефлекторными компонентами. В этих условиях может наблюдаться дисбаланс нейрохимических систем, изменение чувствительности рецепторов, синтеза медиаторов и их выделения из пресинаптической терминали (Шабанов, П.Д., 2014). Реакция самостимуляции, несмотря на ее сравнительно тонкую физиологическую организацию, жестко детерминирована, работает по принципу «все или ничего» и практически исключает вспомогательные двигательные компоненты, характерные для иных видов условнорефлекторной деятельности. УРПМ, напротив, предусматривает большее число степеней свободы в поведении животного (выбрать предпочитаемый или

непредпочитаемый отсек установки при возможности многократных переходов из одного отсека в другой), Кроме того, УРПМ вырабатывается на фоне введения фармакологически активного вещества при тестировании без него, тогда как реакция самостимуляции вырабатывается до введения фармакологического агента вообще (так называемое первичное, или безусловное подкрепление). Приведенные рассуждения предполагают возможность модуляции УРПМ разными фармакологическими агентами. В процессе реализации УРПМ происходит формирование под влиянием наркогенов (устойчивого предпочтения одного из отсеков установки, в обычных условиях не(мало)предпочитаемого. В этом случае препараты, обладающие функциональным антагонизмом к фенамину (в наших опытах антагонист КРГ – астрессин, антагонисты орексина – Orexin B₁₈₋₂₈, SB-408124 и грелина – [D-Lys³]-GHRP-6) действуют противоположным образом, устраняя это стойкое предпочтение места. На этом основании можно заключить, что исследуемые препараты подавляют подкрепляющие свойства психомоторных стимуляторов на условнорефлекторное подкрепление (УРПМ).

В наших исследованиях большинство примененных блокаторов (антагонист рецепторов КРГ астрессин, антагонисты орексина и грелина) уменьшало или устраняло подкрепляющие эффекты психомоторного стимулятора фенамина. Фенамин проявляет свойства типичного непрямого агониста рецепторов дофамина и норадреналина, усиливая их высво-

бождение из пресинаптических терминалей, Следовательно, исходящие из мезокортиколимбической системы и системы расширенной миндалины аксоны нейронов, контролирующей выработку УРПМ, так же как и самостимуляцию латерального гипоталамуса, имеют неоднородную (гетерогенную) нейрохимическую организацию, включающую рецепторы дофамина, КРГ, орексина и грелина. Тогда становится понятным факт, что подкрепляющие эффекты фенамина, как и ожидалось, блокируются не только его антагонистами (SCH23390 и сулпирид), (Шабанов П.Д. др., 2014), но активными оказываются антагонист рецепторов КРГ – астрессин, антагонисты орексина – Orexin B₁₈₋₂₈, SB-408124 и грелина – [D-Lys³]-GHRP-6.

При исследовании эффектов введения антагонистов орексина показано, что оба исследованных антагониста орексина в используемых дозах при внутрижелудочковом введении достоверно не меняли основных показателей реакции самостимуляции в камере Скиннера (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). В то же время при введении SB-408124 (1мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдается снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается с 132% до 115%. При введении SB-408124 (10мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдается явное снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей

фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 109,6%, При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эффектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 113,4%., При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эффектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 106,4%. В дозе 0,1 мкг/мл при введении антагонистов орексина (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), не наблюдалось достоверное изменение эффектов фенамина (как числа нажатий на педаль, так и порогов реакции самостимуляции). Таким образом, исследованные антагонисты орексина проявляют дозозависимое тормозное действие на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, ативируемую непрямым адреномиметиком фенамином.

При исследовании действия препаратов на выработку УР-ПМ фенамина введение SB-408124 (1мкг, в/ж) снижало время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей действия отдельно фенамина (1мг/кг, в/б) с 424,6с до 315с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. При введении SB-408124 (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 318с, а число

переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 8. В опытах на экспрессию УРПМ фенамина (1мг/кг, в/б) при введении SB-408124 (1мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина, снижалось с 424,6с до 329с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. При введении SB-408124 (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 336с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 11. В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места при введении Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 331с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 11. При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 324с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 13. В опытах на экспрессию УРПМ фенамина при введении Orexin B₁₈₋₂₈ (1мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 382с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось так же с 7 до 10. При введении Orexin B₁₈₋₂₈ (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препара-

ратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 358с, а число переходов из отсека в отсек не изменялось. При использовании антагонистов орексина в дозе 0,1мкг, на выработку предпочтения места и экспрессию УРПМ фенамина в/ж оба антагониста достоверно не влияли на эффекты фенамина.

Таким образом, антагонисты орексина достоверно снижают как выработку, так и экспрессию УРПМ фенамина, особенно эти эффекты проявляются при использовании 10 мкг, в/ж. При использовании антагонистов орексина в дозе 0,1мкг, как на реакцию самостимуляции, активируемую фенамином, так и на выработку и экспрессию УРПМ фенамина, антагонисты рецепторов орексина не влияли на подкрепляющие эффекты фенамина.

Это согласуется с рядом литературных данных, подтверждающих участие рецепторов орексина в подкрепляющем действии психостимуляторов. В серии работ, выполненных под руководством П.Д. Шабанова, получены данные о вовлечении рецепторов нейропептида головного мозга орексина, как ключевого внутримозгового звена формирования и поддержания зависимости от психоактивных средств, а также реализации механизмов срыва (Шабанов П.Д., Лебедев А.А., 2012; Шумилов Е.Г. и др., 2014). При использовании внутримозгового введения веществ в структуры расширенной миндалины (*extended amygdala*), центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски и медиальный от-

дел прилежащего ядра, показано тормозное действие антагониста рецепторов орексина SB-408124 на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, активируемой фенамином. Известно, что система расширенной миндалины помимо рецепторов орексина содержит большое количество рецепторов кортиколиберина (CRF). Она рассматривается как основа экстрагипоталамической системы CRF, влияя на стресс-зависимое поведение, инициируя эмоционально-мотивированные ответы и опосредуя его анксиогенные эффекты (Koob G. F., 2009). Структурам расширенной миндалины принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных, обусловленных стрессом реакций, ведущую роль в запуске которых играют нейромедиаторы дофамин и глутамат, а также ряд нейроактивных пептидов (CRF, орексина, грелин, нейрокинины и др.) (Лебедев А.А. и др., 2011, Шабанов П.Д., Лебедев А.А., 2012; Шабанов П. Д. и др., 2014; Gotter A. L. et al., 2012; Hutcherson D. M. et al., 2011).

Деятельность дофаминергической системы, как нейрохимической основы механизмов подкрепления, модулируется множеством факторов, в том числе пептидной природы (Шабанов П. Д. и др., 2014). Одним из наиболее перспективных направлений психофармакологии является поиск антиаддиктивных средств среди нейропептидов. Несмотря на сравнительно непродолжительное существование в организме большинства пептидов, они, как правило, способны вызывать долговременные перестройки реактивности рецеп-

торного аппарата синаптических мембран. С этим можно отчасти связать их фармакологический эффект, не только непосредственный, но и отсроченный (Сапронов Н.С., 2005). К числу перспективных нейропептидов, существующих в организме и оказывающих мощное фармакологическое действие при экзогенном введении, можно отнести орексины (Шумилов Е.Г. и др., 2014)

Исследованиями последних лет доказана высокая плотность OX1R в структурах расширенной миндалины (Gotter A.L. et al., 2012). В настоящее время стало очевидным, что нейропептиды гипоталамуса орексины (наряду с другими нейропептидами) участвуют в механизмах подкрепления и пищевого поведения. Показано также участие орексинов в механизмах пробуждения (arousal) и поддержания уровня бодрствования (Boutrel V., DeLecea L., 2008). В настоящей работе продемонстрировано блокирующее действие антагониста OX1R SB-408124 и антагониста Orexin B₁₈₋₂₈ при внутрижелудочковом введении на вызванную фенамином активацию самостимуляции латерального гипоталамуса. При этом SB-408124, так и Orexin B₁₈₋₂₈ существенно не меняли спонтанную самостимуляцию латерального гипоталамуса при введении в боковой желудочек. Полученные данные согласуются с рядом исследований действия орексина и его антагонистов на подкрепляющие свойства психостимуляторов. В частности, показано, что центральные введения орексина вызывают ряд эффектов при использовании экс-

периментальных моделей аддиктивного поведения (Mahler S.V. et al., 2012). Так, орексин принимает участие в развитии локомоторной сенситизации и экспрессии условной реакции предпочтения места кокаина. Орексин также вызывает активацию реакции самовведения кокаина, если она наблюдается на фоне высокой мотивации (например, голода) или вовлекает стрессорные стимулы среды. Напротив, орексин не действует на реакцию самовведения кокаина в отсутствие этих стимулов. Сделан вывод, что орексин может специфично инициировать тягу к психостимуляторам, но не влиять на их способность вызывать положительные подкрепляющие эффекты (Mahler S.V., 2012).

Последнее согласуется с рядом исследований по изучению действия антагонистов рецепторов орексина на подкрепляющие свойства психостимуляторов на моделях самостимуляции и самовведения. В частности, было показано, что орексин может быть вовлечён в поиск подкрепляющего агента под воздействием стимулов окружающей среды, связанных со стрессом (España R. A. et al., 2010). Системное введение антагониста OX1RSB-334867 блокировало восстановление реакции самостимуляции мозга после процедуры наказания электростимуляцией по лапам у животного, при этом внутрижелудочковое введение орексина увеличивало порог самостимуляции мозга (Boutrel V., De Lecea L., 2008). В этих условиях, в противоположность антагонисту OX1RSB-334867, внутрижелудочковое введение орексина

восстанавливало тягу к кокаину, а системное введение антагонистов CRF или норадреналина блокировало этот эффект (Boutrel V., De Lecea L., 2008). По-видимому, внутримозговой мишенью действия этих стресс-подобных эффектов не является вентральная область покрышки, дающая начало мезолимбической дофаминергической системе, поскольку восстановление тяги к кокаину после введения орексина в данную структуру не блокировалось введением антагониста CRF (Wang B. et al., 2009).

Орексин также вовлекается и в формирование мотивации к аддиктивному средству в случае, когда для достижения подкрепления требуется большое число попыток (то есть, в режиме вероятностного подкрепления) (Hutcheson D. M. et al., 2011). Показано, что системные или внутривентрикулярные введения антагониста OX1RSB-334867 не действовали на самовведение кокаина в режиме фиксированного подкрепления (FR1), когда подкрепляется каждое нажатие педали (Smith R. J., Aston-Jones G., 2012). Введение орексина в вентральную покрышку или желудочки мозга также не сопровождалось изменением самовведения кокаина в режиме FR1 (Boutrel V., De Lecea L., 2008; Espana R. A. et al., 2010). Предварительное введение кокаина также не приводило к изменению реакции самовведения как при системном введении SB-334867, так и при его введении в вентральную область покрышки (Mahler S.V. et al., 2012). Кроме того, системное введение SB-334867 не влияло на реакцию самостимуляции

латерального гипоталамуса и на эффекты снижения порога самостимуляции после введения кокаина у мышей (Riday T.T. et al., 2011). Считают, что орексин в большей степени вовлечён в формировании мотивации достижения стимулирующих аддиктивных средств во время самостимуляции. Так, системное введение SB-334867 или его введение в вентральную область покрышки снижало подкрепляющие свойства кокаина в условиях прогрессивного режима подкрепления, когда число нажатий педали за одно подкрепление током постоянно росло через определенные промежутки времени (España R. A. et al., 2010). Напротив, введение орексина в вентральную область покрышки вызывало противоположный эффект (España R. A. et al., 2011). Введение SB-334867 в вентральную область покрышки снижало, а введение орексина, напротив, увеличивало самовведение кокаина, когда животные имели непрерывный, в течение суток, доступ к педали в режиме обучения при подаче трех 10-минутных периодов в час, когда подавалась только одно введение вещества за период доступа (España R. A. et al., 2010, 2011). Эти данные указывают на преимущественное действие орексина на мотивационные компоненты подкрепления. Однако авторы не исключают влияния на эти явления циркадианных, или суточных ритмов (Estabrooke I.V. et al., 2011).

Таким образом, орексин может модулировать оценку стресса и вероятность достижения положительного подкрепления. В настоящей работе описаны эффекты центральног

действия орексина при внутрижелудочковом введении. По-видимому, центральное введение орексина и его антагониста может направленно влиять на стресс-зависимые механизмы действия психостимуляторов. В связи с этим антагонисты орексина могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддитивных средств.

При исследовании эффектов введения антагониста грелина [D-Lys³]-GHRP-6 в желудочки мозга нами показано, что его одиночное применение во всех дозах не влияло на показатели реакции самостимуляции в камере Скиннера. При введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдалось снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 118%.

При введении антагониста грелина в дозе 10мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), показатели фенамина не изменялись. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 0,1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), эффект фенамина также достоверно достоверно не менялся. Таким образом, при введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдалось достоверное снижение подкрепляющего эффекта фенамина. В то же время применение антагониста грелина в других дозах не вызывало изменений эффек-

тов фенамина.

В опытах влияния препаратов на выработку и экспрессию УРПМ [D-Lys³]-GHRP-6 при введении внутрижелудочно в трех дозах достоверно не влиял на нахождение животного в отсеке. В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места при введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б) снижалось с 424,6с до 332с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 10. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) показатели фенамина достоверно не изменялись. В опытах влияния препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места при введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 360с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении [D-Lys³]-GHRP-6 в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) показатели фенамина достоверно не изменялись. В опытах влияния препаратов на выработку предпочтения места и экспрессию выработанного предпочтения места [D-Lys³]-GHRP-6 при введении внутрижелудочков в дозе 0,1мкг совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) эффекты фенамина не изменялись

или изменялись незначительно. Таким образом, в исследованиях влияния препаратов на выработку и экспрессию УР-ПМ фенамина антагонист грелина при введении внутрижелудочно снижал эффекты фенамина только в дозе 1мкг

1. Полученные нами результаты с использованием [D-Lys³]-GHRP-6 согласуются с литературными данными. Грелин увеличивает потребление пищи, активируя гипоталамус, ствол мозга и систему подкрепления. Определение обратных связей механизма подкрепления как ключевой функции грелина привело к пониманию его роли в аддикции. Системное введение антагониста GHS-R1A ослабляет подкрепляющие свойства амфетамина и кокаина. Ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина, также увеличивает и вызванную амфетамином и кокаином локомоторную активность, усиливает поведение поиска кокаина и повышает самовведение кокаина и амфетамина у крыс. В экспериментах с применением антагонистов GHS-R1A у крыс было показано снижение подкрепляющих свойств этанола, которые трактовали по изменению обмена дофамина в прилежащем ядре, локомоторному поведению в актометре и выработке УРПМ. Введение грелина (внутрижелудочковое или локальное в латеродорзальную или вентральную область покрышки) повышает потребление алкоголя у мышей. Действие грелина у грызунов, которые потребляли алкоголь, наиболее выражено, так как введение грелина крысам, не потреблявшим ранее алкоголь, незначительно повы-

шает его потребление. Таким образом, грелин и его рецепторы GHS-R1A могут включаться в регуляцию потребления и поиска подкрепляющих агентов среды (Perello M., et al., 2010).

При исследовании эффектов введения антагониста рецепторов КРГ астрессина в желудочки мозга на подкрепляющие свойства фенамина нами показано, что

астрессин при одиночном применении и введении внутрижелудочково во всех трех дозах достоверно снижал число нажатий на педаль в отличие от антагонистов орексина и антагониста грелина. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), наблюдалось снижение эффектов фенамина. Так число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 117%, а пороги самостимуляции снижаются со 85,9% до 80%. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 10мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), также наблюдается снижение эффектов фенамина. Число нажатий на педаль за 10 минут, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижается со 132% до 106%, а пороги самостимуляции не изменяются. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 0,1мкг (в/ж) с фенамином (1мг/кг, в/б), эффект фенамина достоверно не меняется. Таким образом, антагонист КРГ астрессина при внутрижелудочковом введении снижает подкрепляющие свойства электрической стимуляции латерального ги-

поталамкса. Кроме того, астрессин дозозависимо снижает эффекты фенамина на самостимуляцию.

В опытах влияния препаратов на выработку УРПМ фенамина астрессин при введении внутрижелудочно в дозе 1мкг (в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 351с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 10мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 328с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 12. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 0,1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 398с не достоверно, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 10. В опытах с влиянием препаратов на экспрессию УРПМ фенамина астрессин при введении внутрижелудочно в дозе 1мкг (в/ж) снижал время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), с 424,6с до 340с, а число переходов из отсека в отсек увеличилось с 7 до 9. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 10мкг (в/ж) в этих условиях время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показани

телей отдельно фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 319с, число переходов из отсека в отсек при этом снизилось с 7 до 5. При введении антагониста кортиколиберина в дозе 0,1мкг (в/ж) совместно с фенамином (1мг/кг, в/б) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей фенамина (1мг/кг, в/б), снижалось с 424,6с до 388с не достоверно, число переходов из отсека в отсек снизилось до 5. При этом астрессин в трех дозах самостоятельно достоверно не изменял показатели исследования. Таким образом, антагонист КРГ астрессин при внутрижелудочковом введении снижает условные подкрепляющие свойства фенамина в дозах 1 и 10 мкг. В то же время, астрессин сам по себе не вызывает УРПМ.

Полученные нами результаты с использованием антагониста КРГ согласуются с литературными данными. Острая отмена алкоголя приводит к активации центральных механизмов стресса, в частности, системы кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона – КРГ), с которыми во многом связывают негативную эмоциональную настроенность пациента (Weissetal., 2001; Koob, 1999, 2003). Результатом этой активации становится повышенная вероятность развития достаточно тяжелых эмоциональных расстройств, каковыми являются тревожное и депрессивное состояния (Nemeroff, 1992; Adamec, 1997; Stam, 2000). Помимо активации системы КРГ алкоголь повышает высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов

(кортизола и кортикостерона) посредством механизма, связанного с активацией рецепторов КРГ в мозгу (Wilkinsetal., 1982; Seyleretal., 1984; Sarnyaietal., 2001). Известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы потенцирует подкрепляющие эффекты психоактивных веществ, облегчая мозговую самостимуляцию и самовведение таких субстанций (Piazza, LeMoal, 1998; Лебедев А.А., 2002; Goeders, 2003; Мещеров Ш.К., 2004; Шабанов П.Д. и др., 2002, 2004, 2006). Кроме того, стрессогенные факторы могут сенситизировать экстрагипоталамическую КРГ-систему, которая сама по себе потенцирует подкрепляющие эффекты психоактивных веществ (Coleetal., 1990; Cadoretal., 1993; Stametal., 2000; Buijnzeetal., 2001). Поэтому изучение значения центральных механизмов стресса для развития алкогольной зависимости представляется крайне важным. Таким образом, имеются прямые доказательства участия рецепторов КРГ и всей кортиколибериновой системы в механизмах аддикции, вызываемых психостимуляторами, опиатами, гипноседативными средствами и гваллюциногенами (Sarnyaietal., 2001; Koob, 2003; Buijnzeel, Gold, 2005).

В исследованиях по действию антагониста КРГ астрессина на первичные подкрепляющие эффекты грелина и орексина нами показано, что при введении орексина (1мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль самостимуляции латерального гипоталамуса на 17%, при этом пороги самостимуляции повышались на 15%. При введении

орексина(10мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 20%, при этом пороги самостимуляции повышались на 6%. При введении грелина(1мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 13%, а пороги самостимуляции снизились на 6%. При введении грелина(10мкг, в/ж) происходило повышение числа нажатий на педаль животными на 18%, а пороги самостимуляции достоверно не изменялись. При введении астрессина(1мкг, в/ж) происходило резкое снижение числа нажатий на педаль животными на 27%, при этом пороги самостимуляции повышались на 17%. При введении астрессина(10мкг, в/ж) происходило резкое снижение числа нажатий на педаль животными на 34%, при этом пороги самостимуляции повышались на 39%. При введении комбинации препаратов астрессина(1мкг, в/ж) и грелина(1мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 15%, при этом пороги самостимуляции достоверно не изменялись. При введении комбинации препаратов астрессина(10мкг, в/ж) и грелина(10мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 26%, при этом пороги самостимуляции повышались на 15%. При введении комбинации препаратов астрессина (1мкг, в/ж) и орексины (1мкг, в/ж) происходило снижение числа нажатий на педаль животными на 10%, при этом пороги самостимуляции достоверно не изменялись. При введении комбинации препаратов астрессина (10мкг, в/ж) и орексины (10мкг, в/ж) про-

исходило снижение числа нажатий на педаль животными на 18%, а пороги самостимуляции повышались на 24%. В опытах введения препаратов орексина, грелина и астрессина, а также их комбинаций в дозах по 0,1мкг внутрижелудочно результаты самостимуляции достоверно не менялись. Таким образом, орекин (1, 10 мкг) и грелин (1, 10 мкг) активируют положительную систему подкрепления при самостимуляции латерального гипоталамуса, повышая подкрепляющие свойства самостимуляции. Антагонист рецепторов КРГ астрессин полностью блокировал эффекты как грелина, так и орексина на самостимуляцию, и даже вызывал ее снижение.

В опытах влияния препаратов на условное предпочтение места астрессин, при введении внутрижелудочно в трех дозах достоверно не изменяли время нахождения в отсеке с введением препаратов (показать в тексте отдельные таблицы). В опытах на выработку УРПМ грелина (1мкг, в/ж) при введении астрессина (1мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно грелина снижалось с 358 с до 321с, а число переходов из отсека в отсек достоверно не изменялось. При введении комбинации препаратов астрессина (10мкг, в/ж) и грелина (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно грелина, достоверно не изменялось, а число переходов из отсека в отсек снизилось с 9 до 6. При введении комбинации препаратов астрессина(1мкг, в/ж) и орексина(1мкг, в/ж) время находж-

дения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно орексина, снижалось с 342с до 308с, число переходов из отсека в отсек при этом достоверно не изменялось. При введении комбинации препаратов астрессина (10мкг, в/ж) и орексина (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно орексина, так же достоверно не изменялось, число переходов из отсека в отсек при этом снизилось с 10 до 8. В опытах с влиянием препаратов на экспрессию выработанного предпочтения места грелина (1мкг, в/ж) при введении астрессина время нахождения в отсеке с введением препаратов, относительно показателей отдельно грелина, снижалось не достоверно с 334с до 321с, а число переходов из отсека в отсек снизилось с 10 до 7. При введении астрессина (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением грелина (10мкг, в/ж) и число переходов из отсека в отсек, относительно показателей отдельно грелина, достоверно не изменялось. При введении астрессина (1мкг, в/ж) и время нахождения в отсеке с введением орексина (1мкг, в/ж), относительно показателей отдельно орексина, снижалось не достоверно с 381с до 368с, число переходов из отсека в отсек при этом увеличилось с 6 до 12. При введении астрессина (10мкг, в/ж) время нахождения в отсеке с введением орексина (10мкг, в/ж), относительно показателей отдельно орексина, снижалось не достоверно с 360с до 345с, число переходов из отсека в отсек при этом снизилось с 10 до 7. В опытах влияния пре-

паратов на выработку предпочтения места и экспрессию выработанного предпочтения места при введении астрессина (0,1мкг, в/ж), комбинации препаратов астрессина (0,1мкг, в/ж) и грелина (0,1мкг, в/ж), а также комбинации астрессина (0,1мкг, в/ж) и орексина (0,1мкг, в/ж) эффекты достоверно не изменялись. Таким образом, орекин (1мкг и 10мкг) и грелин (1мкг и 10мкг) вызывают УРПМ при внутрижелудочковом введении. Антагонист рецепторов КРГ астрессин (1мкг, в/ж) блокировал выработку и экспрессию выработанной УРПМ как грелина (1мкг, в/ж), так и орексина (1мкг, в/ж).

Полученные нами данные по снижению подкрепляющих эффектов исследованных веществ пептидной природы (грелина и орексина) при введении неселективного антагониста рецепторов КРГ астрессина согласуется с литературными данными. Некоторые факты говорят о том, что орексин-продуцирующие нейроны являются частью системы, которая обеспечивает ответную реакцию гипоталамуса и соответственно гипофиза на острый стресс. В частности, вызванное стрессом возобновление поискового поведения в отношении пищи и наркотиков, может быть заблокировано антагонистами рецепторов орексина (Boutrel B., DeLecea L., 2008). Исследования показали, что орексин участвует в кокаиновой зависимости, действия на NMDA рецепторы в вентральной области покрышки, а активация орексиновых нейронов может инициировать аддиктивное поведение с помощью процессов сенситизации или модуляции системы на-

грады мозга. Орексиnergические клетки, вместе с системой стресса могут участвовать в возобновлении употребления наркотиков (Boutrel V., DeLecea L., 2008).

Орексиновые нейроны получают сигналы от нейронов, принадлежащих к системе стресса. КРГ-содержащие терминали формируют синапсы на орексиновых нейронах (Winsky-Sommerer R., et al., 2004). Исследования показали, что КРГ непосредственно деполяризуют орексиnergические клетки. Астрессин, антагонист кортиколибериновых рецепторов блокирует КРГ-индуцированную деполяризацию. Таким образом, орексиновая система может быть компонентом центрального ответа на острый стресс, который вызывает активацию КРГ (Winsky-Sommerer R., et al., 2004).

Тесная связь между стрессом и зависимостью хорошо изучена, и, как было отмечено в обзоре литературы, расширенная миндалина рассматривается, как система, играющая ключевую роль во взаимодействии между негативными и позитивными эффектами, связанными с наркотической зависимостью (Kalivas P.W., McFarland K., 2003, Koob G.F., et al., 1998, 1999).

Интересно, что орексиnergическая система проецируется на все основные компоненты расширенной миндалины, а именно центральную миндалину, прилежащее ядро и ядро ложа конечной полоски. Орексиин функционирует в качестве компонента ГАМК-ергической модуляции мезолим-

бической дофаминергической системы (Korotkova T.M., et al., 2002, Martin G., et al., 2002, Fadel J., Deutch A.Y., 2002). Эта пептидергическая система соответствует всем нейроанатомическим и функциональным критериям для модуляции взаимодействия, которое регулирует положительные и отрицательные подкрепляющие эффекты злоупотребления наркотиками (Boutrel V., deLecea L., 2008).

Ряд данных позволяют сделать выводы, что орексин участвует в модуляции подкрепляющей системы мозга. Прежде всего, эксперименты с внутримозговой самостимуляцией доказали важную роль латерального гипоталамуса в подкреплении (Olds J., Milner P., 1954, Anand B.K, Brobeck J.R., 1951), зоне синтеза орексина. Тесное взаимодействие между кортиколибериновой и орексиновой системами во многом определяет функцию орексиновых нейронов в головном мозге, прежде всего как ключевую систему в интеграции эмоциональных стимулов (Winsky-Sommerer R., et al., 2004, Ida T., et al., 2000, Stricker-Krongrad A., Beck B., 2002). Орексин не вызывает стимуляцию потребления кокаина у крыс, а внутрижелудочковое введение КРГ ведет к дозозависимому возобновлению уже угашенной кокаиновой зависимости (Boutrel V., DeLecea L., 2008).

Орексин во взаимодействии с КРГ, может способствовать повышению высвобождения глутамата, который в конечном счете активизирует мотивационную систему мозга, включающую катехоламины. По-видимому, орексиновая система мо-

жет активироваться вследствие хронической наркотической интоксикации (Boutrel V., DeLecea L., 2008). Поэтому орексиновая система может играть важную роль в регуляции механизмов подкрепления и стресса, и орексин может быть использован в терапии аддиктивного поведения (Boutrel V., DeLecea L., 2008).

Было показано, что орексиновая система действительно является важным компонентом реакции на стресс, которая опосредуется КРГ. КРГ-иммунореактивные терминалы, как оказалось, имеют прямой контакт с орексиновыми нейронами в латеральном гипоталамусе. При этом орексинергические нейроны взаимодействуют с CRF-R2/1 рецепторами кортиколиберина. Нанесение КРГ на гипоталамические срезы, содержащие орексиновые нейроны, вызывает деполяризацию мембранного потенциала. Последняя может быть заблокирована антагонистом КРГ астрессинном, т.е. данные исследования показывают прямую нейроанатомическую и физиологическую связь между системой кортиколиберина и орексиновыми нейронами (Winsky-Sommerer R., et al., 2004).

Это положение подтверждается исследованиями *insitu*, что экспрессия препроорексиновой мРНК ограничена областью латерального гипоталамуса с расширением на перифорникальное ядро и на заднюю гипоталамическую область. Экспрессия препроорексиновой мРНК в латеральной гипоталамической области снизилась на 50% после адrenaлэк-

томии. Введение дексаметазона восстанавливало нормальный уровень экспрессии. Эти исследования говорят о том, что экспрессия орексина в латеральном гипоталамусе непосредственно связана с уровнем глюкокортикоидов. Поскольку орексиновая система тесно связана с кортиколиберином и нейропептидом Y, сделано предположение, что орексин выполняет важную функцию в реакции на стресс и пищевом поведении (Stricker-Krongrad A., Beck B., 2002).

Было показано, что уровень кортикостерона дозозависимо повышался через 15 мин после внутрижелудочкового введения орексина и сохранялся около 60 минут. У двух месячных крыс 1 час иммобилизационного стресса повышал уровень орексиновой мРНК, но не мРНК мелано-цитостимулирующего гормона (МСН), в латеральной гипоталамической области. У 6-месячных грызунов холодовой стресс в течение 30 мин повышал экспрессию орексиновой мРНК в латеральной гипоталамической области. Эти результаты свидетельствуют о том, что КРГ участвует в орексин-индуцированном поведении, и что орексин может играть важную роль в некоторых стрессовых реакциях (Ida T., et al., 2000).

Другой пептид, рассматриваемый в нашей работе, грелин, не менее связан с системой КРГ в головном мозге. Первично грелин в качестве гормона, как было отмечено в обзоре литературы, выделяется в желудке и регулирует потребление пищи, также выполняет нейроэндокринную функцию путем воздействия на рецепторы GHSR (Kojima M, et al., 1999).

Исследования показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции – это КРГ-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (Patterson Z.R. et al., 2010). В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно активирует c-fos- маркер клеточной активации в КРГ-продуцирующих нейронах. Кроме того, грелин повышал экспрессию гена КРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Cabral A. Et al., 2012). Существует мнение о родстве между грелином и кортиколиберином, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре- основном источнике кортиколиберина и в ядре Вестфalia – Эдингера (Якубовича) – место экспрессии урокортина (YolandaDiz-Chaves, 2011).

Грелин плазмы повышается в ответ на стресс, вызванный острой или хронической нехваткой калорий в пище (Perello M., et al., 2011). Грелин также повышался в ответ на разные формы острого и хронического психологического стресса (Asakawa A., et al., 2001). Нокаутные мыши по гену GHSR были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные (Patterson Z.R., et al., 2010, Lutter M., et al., 2008). Возможный механизм взаимодействия грелиновой и кортиколибериновой систем может включать активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систе-

мы (ГГНС), которая является одной из точек приложения грелина в мозге (Smith S.M., et al., 2006; Wren A.M., et al., 2002, Mozid A.M., et al., 2003). Грелин стимулирует экспрессию мРНК КРГ в гипоталамусе и повышает уровень АКТИГ и глюкокортикоидов в плазме у грызунов (Wren A.M., et al., 2002, Stevanovic D., et al., 2007). Исследования показали, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны и, как следствие, ГГНС (Cabral A. Et al., 2012).

Активация ГГНС-это возможный механизм, через который грелин регулирует некоторые физиологические процессы. Активация этой системы может быть важна, когда грелин играет роль защиты против депрессивных симптомов при хроническом стрессе (Tung Y.L., et al., 2004). В опытах на мышах было показано, что у особей с генным нокаутом рецепторов GHSR социальная изоляция происходила быстрее. Грелиновое воздействие на ГГНС это один из физиологических механизмов, по которому грелин помогает животным адекватно реагировать на стрессовые ситуации (Chuang J.C., et al., 2011). Более того, центральное введение грелина вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток (Wren A.M., et al., 2002). Таким образом, возможная роль центрально-образованного грелина- это модуляция КРГ-продуцирующих нейронов (Cabral A. Et al., 2012).

ВЫВОДЫ

1. Грелин, орексин и их антагонисты могут направленно влиять на кортиколибериновые (стресс-зависимые) механизмы центрального действия психостимуляторов. В связи с этим как антагонисты грелина, так и антагонисты орексина могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддиктивных средств.

2. Исследованные антагонисты орексина проявляют дозозависимое (0,1; 1, 10 мкг, в/ж) тормозное действие на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, активируемую непрямым адреномиметиком фенамином (1мг/кг, в/б). Антагонисты орексина достоверно снижают как выработку, так и экспрессию УРПМ фенамина, особенно эти эффекты проявляются при использовании 10 мкг, в/ж.

3. При введении антагониста грелина в дозе 1мкг (в/ж) наблюдалось достоверное снижение подкрепляющего эффекта фенамина в (1мг/кг, в/б) на самостимуляцию. В то же время применение антагониста грелина в других дозах не вызывало изменений эффектов фенамина на самостимуляцию. Антагонист грелина [D-Lys³]-GHRP-6 при внутрижелудочковом введении снижает эффекты фенамина на выработку и экспрессию УРПМ фенамина только в дозе 1мкг

4. Антагонист КРГ астрессин при внутрижелудочковом введении снижает подкрепляющие свойства электрической стимуляции латерального гипоталамуса и дозозависимо снижает эффекты фенамина на самостимуляцию. Антагонист КРГ астрессин при внутрижелудочковом введении снижает условные подкрепляющие подкрепляющие свойства фенамина в дозах 1 и 10 мкг. В то же время, астрессин сам по себе не вызывает УРПМ.

5. Орекин (1, 10 мкг, в/ж) и грелин (1, 10 мкг, в/ж) активируют положительную систему подкрепления при самостимуляции латерального гипоталамуса. Антагонист рецепторов КРГ астрессин блокирует эффекты как грелина, так и орексина на самостимуляцию, и даже вызывает ее снижение.

6. Орекин (1мкг, 10мкг) и грелин (1мкг, 10 мкг) вызывают УРПМ при внутрижелудочковом введении. Антагонист рецепторов КРГ астрессин (1мкг, в/ж) блокирует выработку УРПМ как грелина (1мкг, в/ж), так и орексина (1мкг, в/ж).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Грелин, орексин и их антагонисты могут направленно влиять на кортиколибериновые (стресс-зависимые) механизмы центрального действия психостимуляторов. В связи с этим как антагонисты грелина, так и антагонисты орексина могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддиктивных средств.

Также в дальнейших работах следует рассматривать орексиновую, грелиновую и кортиколибериновую систему как единый механизм, участвующий в развитии наркотической зависимости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДА – дофамин

ДА – дофаминергический

ДОФА – 3,4-диоксифенилаланин

CRF (КРГ) – кортикотропин-рилизинг гормон, кортико-либерин

НА – норадреналин

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ГМ – головной мозг

BNST – ядро ложа конечной полоски

OX1R– рецептор орексина 1-го типа

OX2R– рецептор орексина 2-го типа

GHS-R1A – рецептор грелина

VTA – вентральная область покрышки

LDTg – латеродорзальная область покрышки

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

УРПМ – условная реакция предпочтения места

Литература

Abizaid, A. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. /Abizaid, A., Liu, Z.W., Andrews, Z.B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J.D., Roth, R.H., Sleeman, M.W., Picciotto, M.R., Tschoop, M.H., Gao, X.B., Horvath, T.L. // Journal of Clinical Investigation 116 (12) -2006- P.3229–3239.

Adamec R. Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense—Implications for understanding anxiety following traumatic stress /Adamec R.// Neurosci. Biobehav. Rev. 1997. V.21. P.755–765.

Addolorato, G.. Relationship between ghrelin levels, nutritional status and craving in current alcoholics. /Addolorato, G., Capristo, E., Leggio, L., Ferrulli, A., Abenavoli, L., Malandrino, N., Domenicali, M., Gasbarrini, G.// Alcoholism – 2006- Clinical and Experimental Research 30 (9), 140a–1140a.

Akanmu, M. A. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. /A. M. Akanmu, K. Honda // Brain Research. – 2005. – Vol.1048. – P.138–145.

Albeck D.S. Chronic social stress alters levels of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin mRNA in rat brain /Albeck D.S., McKittrick C.R., Blanchard D.C.// J. Neurosci. 1997. V.17. P.4895–4903.

Alheid G.F. Extended amygdala and basal forebrain /Alheid

G.F. // Ann. N.Y., Acad. Sci. 2003. V.985. P.185–205.

Alheid G.F. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata /Alheid G.F., Heimer L.// Neuroscience. 1988. V.27. P.1–39.

Alheid G.F. Theories of basal forebrain organization and the 'emotional motor system' /Alheid G.F., Heimer L.// Prog. Brain Res. 1996. V.107. P.461–484.

Alheid, G.F. Amygdala and extended amygdala. /Alheid, G.F.; De Olmos, J.S.; Beltramino, C.A. //In: Paxinos, G., editor. The rat nervous system. San Diego: Academic Press; 1995. p. 495-578.

Anand B.K. Localization of a feeding center in the hypothalamus of the rat. /Anand B.K., Brobeck J.R. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951; 77:323–324. [[PubMed](#)]

Asakawa A. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. / Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, et al // Neuroendocrinology. 2001;74:143–147. [[PubMed](#)]

Asakawa, A. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. /Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Ueno, N., Makino, S., Fujimiya, M., Niiijima, A., Fujino, M.A., Kasuga, M.// Gastroenterology120 (2) – 2001 – P.337–345.

Aston-Jones, G. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin

neurons: A role in reward-seeking and addiction. /G. Aston-Jones, R. J. Smith, G. C. Sartor et al. // Brain Research. – 2010. – Vol.1314. – P.74–90.

Baimel, C. Hypocretinmodulation of drug-induced synaptic plasticity. /C. Baimel, S. L. Borgland // Progress in Brain Research. – 2012. – Vol.198.

Berridge K.C. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? /Berridge K.C., Robinson T.E.// Brain Res. Rev. 1998. V.28. P.309–369.

Berridge, K.C. Parsing reward Trends in. /Berridge, K.C., Robinson, T.E. // Neurosciences 26 (9) -2003 – P.507–513.

Borgland, S. L. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. /S.L. Borgland, S.A. Taha, F. Sarti et al. // J. Neuron. 2006. V.49. P.589–601.

Borgland, S. L. Orexin A/hypocretin selectively promotes motivation for positive reinforcers. /S. L. Borgland, S. G. Chang, M. S. Bowers et al. // The J. Neuroscience. – 2009. – V.29. – P.11215–11225.

Boutrel B. Addiction and arousal: the hypocretin connection. /Boutrel B., de Lecea L. // Physiol. behav. 2008, 93 (4-5): 947-51.

Bowers, C.Y. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. /Bowers, C.Y., Momany, F.A., Reynolds, G.A., Hong, A.//Endocrinology 114 (5) – 1984 – P.1537–1545.

Breese G.R. Stress sensitization of ethanol withdrawal-induced reduction in social interaction: inhibition by CRF-1 and benzodiazepine receptor antagonists and a 5-HT_{1A}-receptor agonist /Breese G.R., Knapp D.J., Overstreet D.H. // *Neuropsychopharmacology*. 2004. V. 29. P.470–482.

Breiter H.C. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses /Breiter H.C., Aharon I., Kahneman D., Dale A., Shizgal P.// *Neuron*. 2001. V.30. P.619–639.

Breiter H.C. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human /Breiter H.C., Rosen B.R. // *Ann. N.Y., Acad. Sci.* 1999. V.877. P.523–547.

Broberger, C. Hypocretin/orexin – and melanin-concentrating hormone-expressing cells from distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. /C. Broberger, L. De Lecea, J. G. Sutcliffe et al. // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – Vol.402. – P.460–474.

Bruijnzeel A.W. Stressinduced sensitization of CRH-ir but not P-CREB-ir responsivity in the rat central nervous system / Bruijnzeel A.W., Stam R., Compaan J.C., Wiegant V.M. // *Brain Res*. 2001. V. 908. P.187–196.

Bruijnzeel A.W. The role of corticotrophin-releasing factor-like peptide_{4s} in cannabis, nicotine, and alcohol dependence / Bruijnzeel A.W., Gold M.S. // *Brain Res. Rev.* 2005. V.49. P.505–528.

Cabral A. /Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents /A. Cabral, O. Suescun, Jeffrey M. Zigman and M. Perello // PLoS One., 2012.

Cador M. Central administration of corticotropin releasing factor induces long-term sensitization to d-amphetamine /Cador M., Cole B.J., Koob G.F. et al. // Brain Res. 1993. V. 606. P.181–186.

Calissendorff, J. Alcohol ingestion does not affect serum levels of peptide YY but decreases both total and octanoylated ghrelin levels in healthy subjects. /Calissendorff, J., Danielsson, O., Brismar, K., Rojdmarm, S.//Metabolism – Clinical and Experimental55 (12) – 2006 – P.1625–1629.

Calissendorff, J. Inhibitory effect of alcohol on ghrelin secretion in normal man. /Calissendorff, J., Danielsson, O., Brismar, K., Rojdmarm, S. //European Journal of Endocrinology152 (5) – 2005 – P.743–747.

Carroll, M.E. Food-deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. /Carroll, M.E., France, C.P., Meisch, R.A. // Science 205 (4403) – 1979 – P.319–321.

Cason, A. M. Role of orexin (hypocretin) in reward-seeking and addiction: Implication for obesity. /T. C. Chou, R. J. Smith, P. Tashili-Fahadan et al. // Physiology and Behavior. – 2010. – Vol.100. – P.419–428.

Cassell M.D. The intrinsic organization of the central extended amygdale /Cassell M.D., Freedman L.J., Shi C. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V.877. P.217–241.

Chalmers D.T. Corticotrophin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design /Chalmers D.T., Lovenberg T.W., Grigoriadis D.E. et al. // Trends Pharmacol. Sci. 1996. V. 17. P.166–172.

Chalmers D.T. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression /Chalmers D.T., Lovenberg T.W., De Souza E.B. // J. Neurosci. 1995. V. 15. P.6340–6350.

Chen R. Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor /Chen R., Lewis K.A., Perrin M.H., Vale W.W. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. P.8967–8971.

Chevrette J. Both the shell of the nucleus accumbens and the central nucleus of the amygdala support amphetamine self-administration in rats /Chevrette J., Stellar J.R., Hesse G.W., Markou A. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. V.71. P.501–507.

Chuang J.C. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. / Chuang J.C., Perello M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., Savitt J.M., et al. // J Clin Invest. 2011;121:2684–2692. [PMC free article] [PubMed]

Cole B.J. Central administration of a CRF antagonist blocks the development of stress-induced behavioral sensitization /Cole B.J., Cador M., Stinus L. et al. // Brain Res. 1990. V. 512. P.343–346.

Cole B.J. Propranolol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor /Cole B.J., Koob G.F. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988. V. 247. P.902–910.

Conover K. Competition and summation between rewarding effects of sucrose and lateral hypothalamic stimulation in the rat / Conover K., Shizgal P. // Behav. Neurosci. 1994. V.108. P.537–548.

Cook C.J. Stress induces CRF release in the paraventricular nucleus, and both CRF and GABA release in the amygdale / Cook C.J. // Physiol. Behav. 2004. V. 82. P.751–762.

Cryan J.F. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs /Cryan J.F., Markou A., Lucki I. // Trends Pharmacol. Sci. 2002. V. 23. P.238–245.

Cummings. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. /Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E., Weigle, D.S. // Diabetes 50 (8) – 2001 – P.1714–1719.

Cummings. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. /Cummings, D.E., Frayo, R.S., Marmonier, C., Aubert, R., Chapelot, D. //American Journal of Physiology – Endocrinologyand Metabolism 287 (2) – 2004 – P.297–304.

Date, Y. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. / Y. Date, Y. Ueta, H. Yamashita et al. // Prog. Natl. Acad. Sci. – 1999. – Vol.96. – P.748–753.

De Lecea, L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. /L. De Lecea // Prog. Brain Res. – 2012. – Vol.196. – P.234–248.

De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors are widely distributed within the rat central nervous system: an autoradiographic study /De Souza E.B., Insel T.R., Perrin M.H. et al. // J. Neurosci. 1985. V. 5. P.3189–3203.

De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors in rat pituitary gland: autoradiographic localization /De Souza E.B., Perrin M.H., Rivier J. et al. // Brain Res. 1984. V. 296. P.202–207.

Di Chiara G. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. /Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. // Neuropharmacology 2004;47(suppl 1):227–241.

Di Sebastiano, A. R. Orexin mediates initiation of sexual behavior in sexually naïve male rats, but is not critical for sexual performance. /A. R. Di Sebastiano, S. Yong-Yow, L. Wagner // Hormones and Behavior. – 2010. – Vol.58. – P.397–404.

Dickson, S.L. Blockade of central nicotine acetylcholine receptor signaling attenuate ghrelin-induced food intake in rodents. /Dickson, S.L., Hrabovszky, E., Hansson, C., Jerlhag, E., Alvarez-Crespo, M., Skibicka, K.P., Molnar, C.S., Liposits, Z., Engel, J.A., Egecioglu, E. // Neuroscience 171 (4) – 2010 – P.1180–1186.

Doyon W.M. Dopamine activity in the nucleus accumbens during consummatory phases of oral ethanol self-administration. /Doyon W.M, York JL, Diaz L.M, Samson H.H, Czachowski C.L, Gonzales R.A. // AlcoholClin Exp Res 2003; 27:1573–1582.

Dunn A.J. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? /Dunn A.J., Berridge C.W. // Brain Res. Brain Res. Rev. 1990. V. 15. P.71–100.

Dunn A.J., File S.E. Corticotropin-releasing factor has an anxiogenic action in the social interaction test. /Dunn A.J., File S.E. // Horm. Behav. 1987. V. 21. P.193–202.

Dworkin S.I. Lack of an effect of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens on intravenous morphine self-administration. /Dworkin S.I, Guerin G.F, Co C, Goeders N.E, Smith J.E. // Pharmacol Biochem Behav 1988;30:1051–1057

Edwards, C. M. The effect of the orexins on food intake comparison with neuropeptide Y, melanin concentrating hormone and galanin. /C. M. Edwards, S. Abusnana, S. Sunter et al. // J. Endocrinol. – 1999. – Vol.160. – P.7–12

Egecioglu, E. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. /Egecioglu, E., Jerlhag, E., Salome, N., Skibicka, K.P., Haage, D., Bohlooly, Y.M., Andersson, D., Bjursell, M., Perrissoud, D., Engel, J.A., Dickson, S.L. //Addiction Biology 15 (3) – 2010 – P.304–311.

Egecioglu, E. Hedonic and incentive signals for body weight

control. /Egecioglu, E., Skibicka, K.P., Hansson, C., Alvarez-Crespo, M., Friberg, A., Jerlhag, E., Engel, J.A., Dickson, S.L. // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, in press (Epub ahead of print). doi:10.1007/s11154-011-9166-4.

Elias, C. F. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamus area. /C. F. Elias, C. D Saper, E. Maratos-Flier et al. // J. Comp. Neurol. – 1998. – Vol.402. – P.442–459

Ericson, M. The smoking cessation medication varenicline attenuates alcohol and nicotine interactions in the rat mesolimbic dopamine system. /Ericson, M., Löf, E., Stomberg, R., Soderpalm, B. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 329 (1) – 2009 – P.225–230.

Fadel J. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. /Fadel J., Deutch A.Y. // Neuroscience. 2002; 111:379–87. [[PubMed](#)]

Faulconbridge, L.F. Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration. /Faulconbridge, L.F., Cummings, D.E., Kaplan, J.M., Grill, H.J. //Diabetes 52 (9), 2260–2265. Grigson, P.S., 2002. Like drugs for chocolate: separate rewards modulated by common mechanisms? Physiology & Behavior 76 (3) – 2003 – P.345–346.

Funk C.K. Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala mediates enhanced ethanol self-administration in withdrawn, ethanoldependent rats. /Funk

C.K., O'Dell L.E., Crawford E.F., Koob G.F. // J Neurosci 2006;26:11324–11332.

Gallistel C.R. Measuring the subjective magnitude of brain stimulation reward by titration with rate of reward. /Gallistel C.R., Leon M. // Behav. Neurosci. 1991. V.105. №6. P.913–925.

Gastard M. The caudal sublenticular region/anterior amygdaloid area is the only part of the rat forebrain and mesopontine tegmentum occupied by magnocellular cholinergic neurons that receives outputs from the central division of extended amygdala /Gastard M., Jensen S.L., Martin J.R., Williams E.A., Zahm D.S. // Brain Res. 2002. V.957. P.207–222.

George O. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. /George O, Ghazizadeh S, Azar MR, Cottone P, Zorrilla EP, Parsons LH, O'Dell LE, Richardson HN, Koob GF. // Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17198–17203.

Goeders N.E. The impact of stress on addiction /Goeders N.E. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. V. 13. P.435–441.

Gotter, A. L. Orexin receptors as therapeutic drug targets. / A. L. Gotter, A. J. Roecker, R. Hargreaves et al. // Progress in Brain Research. – 2012. – Vol.198, – P.48–56.

Greenwell T.N. Corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonists decrease heroin self-administration in long-, but not short-access rats. /Greenwell T.N., Funk C.K., Cottone P.,

Richardson H.N., Chen S.A., Rice K., Lee M.J., Zorrilla E.P., Koob G.F. // *Addict Biol.* 2009 in press

Griebel G. 4-(2-Chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]5-methyl-N-(2-propynyl)-1, 3-thiazol-2-amine hydrochloride (SSR125543A), a potent and selective corticotrophin-releasing factor(1) receptor antagonist: II. Characterization in rodent models of stress-related disorders /Griebel G., Simiand J., Steinberg R. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. V. 301. P.333–345.

Griebel G. Characterization of the behavioral profile of the non-peptide CRF receptor antagonist CP-154, 526 in anxiety models in rodents, comparison with diazepam and buspirone. /Griebel G., Perrault G., Sanger D.J. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1998. V. 138. P.55–66.

Grivel, J. The wake-promoting hypocretin/orexin neurons change their response to horadrenaline after sleep deprivation. / J. Grivel, V. Cvetkovic, L. Bayer et al. // *J.Neurosci.* – 2005. – Vol.25, – P.4127–4130.

Gualillo O. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. /Gualillo, O., Caminos, J.E., Nogueiras, R., Seoane, L.M., Arvat, E., Ghigo, E., Casanueva, F.F., Dieguez, C. // *Obesity Research* 10 (7) – 2002 – P.682–687.

Guan, X.M. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. /

Guan, X.M., Yu, H., Palyha, O.C., McKee, K.K., Feighner, S.D., Sirinathsinghji, D.J.S., Smith, R.G., VanderPloeg, L.H.T., Howard, A.D. // *Molecular Brain Research* 48 (1) – 1997 – P.23–29.

Hand G.A. Differential release of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the amygdala during different types of stressors /Hand G.A., Hewitt C.B., Fulk L.J. et al. // *Brain Res.* 2002. V. 949. P.122–130.

Hara, J. C. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. /J. Hara, C. T. Beuckmann, T. Nambu et al. // *Neuron.* – 2001. – Vol.30, – P.345–354.

Haynes, A. C. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. /A. C. Haynes, B. Jackson, H. Chapman et al. // *Regulatory Peptides.* – 2000. – Vol.96, – P.45–51.

Haynes, A. C. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. /A. C. Haynes, H. Chapman, C Taylor et al. // *Regulatory Peptides.* – 2002. – Vol.104, – P.153–159.

Hernandez G. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. /Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, Shizgal P. // *Behav Neurosci* 2006;120:888–904.

Heyser C.J., Central administration of an opiate antagonist

decreases oral ethanol self-administration in rats. /Heyser C.J., Roberts A.J., Schulteis G., Koob G.F. // Alcohol Clin Exp Res 1999;23:1468–1476.

Holst, B. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation Trends in Pharmacological. /Holst, B., Schwartz, T.W. // Sciences 25 (3) – 2004 – P.113–117.

Holst, B. High constitutive signaling of the ghrelin receptor – identification of a potent inverse agonist. /Holst, B., Cygankiewicz, A., Jensen, T.H., Ankersen, M., Schwartz, T.W // Molecular Endocrinology 17 (11) – 2003 – P.2201–2210.

Howard, A.D. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. /Howard, A.D., Feighner, S.D., Cully, D.F., Arena, J.P., Liberators, P.A., Rosenblum, C.I., Hamelin, M., Hreniuk, D.L., Palyha, O.C., Anderson, J., Paress, P.S., Diaz, C., Chou, M., Liu, K.K., McKee, K.K., Pong, S.S., Chung, L.Y., Elbrecht, A., Dashkevich, M., Heavens, R., Rigby, M., Sirinathsinghji, D.J.S., Dean, D.C., Melillo, D.G., Patchett, A.A., Nargund, R., Griffin, P.R., DeMartino, J.A., Gupta, S.K., Schaeffer, J.M., Smith, R.G., VanderPloeg, L.H.T. // Science 273 (5277) – 1996 – P.974–977.

Ida T. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. /Ida T., Nakahara K., Murakami T., Hanada R., Nakazato M., Murakami N. // BiochemBiophys Res Commun. 2000; 270:318–23. [[PubMed](#)]

Ikemoto S. Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of

reward-relevant brain regions /Ikemoto S., Panksepp J. // *Behav. Neurosci.* 1996. V.110. No2. P.331–345.

Jerlhag E. Alpha-conotoxin MII-sensitive nicotinic acetylcholine receptors are involved in mediating the ghrelin-induced locomotor stimulation and dopamine overflow in nucleus accumbens. / Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Svensson, L., Engel, J.A. // *European Neuropsychopharmacology* 18 (7) – 2008 – P.508–518.

Jerlhag E. Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference. /Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Engel, J.A. // *Psychopharmacology (Berl)* 211 (4) – 2010 – P.415–422.

Jerlhag E. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. /Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Engel, J.A. // *Addiction Biology* 16 (1) – 2011 – P.82–91.

Jerlhag, E. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. /Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Douhan, A., Svensson, L., Engel, J.A. // *Addiction Biology* 12 (1) – 2007 – P.6–16.

Jerlhag, E. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. /Jerlhag, E., Eggecioglu, E., Dickson, S.L., Andersson, M., Svensson, L.,

Engel, J.A. // *Addiction Biology* 11 (1) – 2006a – P.45–54.

Jerlhag, E. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. /Jerlhag, E., Egecioglu, E., Landgren, S., Salome, N., Heilig, M., Moechars, D., Datta., R., Perrissoud, D., Dickson, S.L., Engel, J.A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (27) – 2009 – P.11318–11323.

Jerlhag, E. Role of the subunit composition of central nicotinic acetylcholine receptors for the stimulatory and dopamine-enhancing effects of ethanol. /Jerlhag, E., Grotli, M., Luthman, K., Svensson, L., Engel, J.A. // *Alcohol and Alcoholism* 41 (5) – 2006b – P.486–493.

Jerlhag, E. Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine. /Jerlhag, E. // *Addiction Biology* 13 (3–4) – 2008 – P.358–363.

Jerlhag, E. The alcohol induced locomotor stimulation and accumbal dopamine release is suppressed in ghrelin knockout mice. /Jerlhag, E., Landgren, S., Egecioglu, E., Dickson, S.L., Engel, J.A. // *Alcohol*, in press (Epub ahead of print) doi:10.1016/j.alcohol.2010.10.002.

Jiang, H. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/ dopamine receptor subtype 1 heterodimers. /Jiang, H., Betancourt, L., Smith, R.G. // *Molecular Endocrinology* 20(8) – 2006 – P.1772–1785.

Jones G.A. Conduction velocities and membrane properties of different classes of rat septohippocampal neurons recorded in vitro / Jones G.A., Norris S.K., Henderson Z. // J. Physiol. 1999. V.517. P.867–877.

Jöhren, O. Preproorexin and orexin receptor mRNAs are differentially expressed in peripheral tissues of male and female rats. /O. Jöhren, S. J. Neidert, M. Kummer et al. // Endocrinology. – 2001. – Vol.142. – P.3324–3331.

Kalivas P.W. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. / Kalivas P.W., McFarland K. // Psychopharmacology (Berl) 2003;168:44–56. [[PubMed](#)]

Kalivas P.W. Neural systems for behavioral activation and reward. /Kalivas P.W., Nakamura M. // Curr. Opin. Neurobiol. 1999. V.9. P.223–227.

Kaur, S. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotor urocortin-containing neurons. /Kaur, S., Ryabinin, A.E. // Alcoholism – Clinical and Experimental Research 34 (9) – 2010 – P.1525–1534.

Keck M.E. The anxiolytic effect of the CRH(1) receptor antagonist R121919 depends on innate emotionality in rats. / Keck M.E., Welt T., Wigger A. et al. // Eur. J. Neurosci. 2001. V. 13. P.373–380.

Kelley A.E. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. /Kelley A.E., Berridge K.C. // J. Neurosci. 2002. V.22. №9. P.3306–3311.

Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. /Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. // Nature 402(6762) – 1999 – P.656–660.

Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. /Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, et al // Nature. 1999; 402:656–660. [PubMed]

Koob G.F. A role for brain stress systems in addiction. /Koob G.F. // Neuron 2008; 59:11–34.

Koob G.F. A role for corticotropin-releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. /Koob G.F., Heinrichs S.C. // Brain Res. 1999. Vol.848. P.141-152.

Koob G.F. Addiction and the brain antireward system. /Koob G.F., Le Moal M. //Ann Rev Psychol 2008b;59:29–53.

Koob G.F. Alcoholism: allostasis and beyond. /Koob G.F. // Alcohol Clin. Exp. Res. 2003. V. 27. P.232–243.

Koob G.F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine and stress. /Koob G.F. // Biol Psychiatry 1999; 46:1167–1180.

Koob G.F. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. /Koob G.F., Le Moal M. //Science 1997; 278:52–58.

Koob G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. /Koob G.F. // Trends Pharmacol Sci 1992; 13:177–184.

Koob G.F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. /Koob G.F. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. V.13. P.442–452.

Koob G.F. Neuroscience of addiction. / Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E // Neuron. 1998; 21:467–76. [[PubMed](#)]

Koob G.F. Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction. /Koob G.F. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V. 897. P.27–45.

Koob G.F. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. /Koob G.F. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V.877. P.445–460.

Kornetsky C. Euphorogenic drugs: Effects on the reward pathways of the brain. /Kornetsky C., Esposito R.U. // Fed Proc 1979;38:2473–2476.

Kornetsky C. The role of the olfactory tubercle in the effects of cocaine, morphine, and brain-stimulation reward. /Kornetsky C., Huston-Lyons D., Porrino L.J // Brain Res. 1991. V.541. P.75–81.

Korotkova T.M. Selective excitation of GABAergic neurons in the substantianigra of the rat by orexin/hypocretin in vitro. / Korotkova T.M., Eriksson K.S, Haas H.L., Brown R.E // RegulPept. 2002;104:83–89. [[PubMed](#)]

Kostich W.A. Molecular identification and analysis of a novel human corticotropin-releasing factor (CRF) receptor: the CRF2gamma receptor. /Kostich W.A., Chen A., Sperle K., Largent B.L. // Mol. Endocrinol. 1998. V. 12. P.1077–1085.

Kretschmer B.D. Functional aspects of the ventral pallidum. / Kretschmer B.D. // Amino Acids. 2000. V.19. P.201–210.

Lall, S. Growth hormone (GH)-independent stimulation of

adiposity by GH secretagogues. /Lall, S., Tung, L.Y.C., Ohlsson, C., Jansson, J.O., Dickson, S.L. // Biochemical and Biophysical Research Communications 280 (1) – 2001 – P.132–138.

Landgren, S. Association of Pro-Ghrelin and GHSR1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. /Landgren, S., Jerlhag, E., Zetterberg, H., Gonzalez-Quintela, A., Campos, J., Olofsson, U., Nilsson, S., Blenow, K., Engel, J.A. // Alcoholism – Clinical and Experimental Research 32 (12) – 2008 – P.2054–2061.

Landgren, S. Genetic variation of the ghrelin signaling system in females with severe alcohol dependence. /Landgren, S., Jerlhag, E., Hallman, J., Orelund, L., Lissner, L., Strandhagen, E., Thelle, D.S., Zetterberg, H., Blenow, K., Engel, J.A. // Alcoholism – Clinical and Experimental Research 34 (9) – 2010 – P.1519–1524.

Larsson, A. Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. /Larsson, A., Engel, J.A. // Neuroscience and Biobehavioral Reviews 27 (8) – 2004 – P.713–720.

Larsson, A. Voluntary ethanol intake increases extracellular acetylcholine levels in the ventral tegmental area in the rat. /Larsson, A., Edstrom, L., Svensson, L., Soderpalm, B., Engel, J.A. // Alcohol and Alcoholism 40 (5) – 2005 – P.349–358.

Laviolette S.R. GABAA receptors in the ventral tegmental area control bidirectional reward signalling between dopaminergic and non-dopaminergic neural motivational

systems. /Lavolette S.R., van der Kooy D. // Eur. J. Neurosci. 2001. V.13. P.1009–1015.

Le Doux J.E. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. /Le Doux J.E., Iwata J., Cicchetti P., Reis D.J. // J. Neurosci 1988; 8:2517–2529.

Lelas S. Anxiolytic-like effects of the corticotropin-releasing factor1 (CRF1) antagonist DMP904 [4-(3-pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine] administered acutely or chronically at doses occupying central CRF1 receptors in rats. /Lelas S., Wong H., Li Y.W. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004. V. 309. P.293–302.

Lewis K. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. /Lewis K., Li C., Perrin M.H. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P.7570–7575.

Li Y.W. Receptor occupancy of nonpeptide corticotropinreleasing factor 1 antagonist DMP696: correlation with drug exposure and anxiolytic efficacy. /Li Y.W., Hill G., Wong H. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. V. 305. P.86–96.

Li, Y. Hypocretin/Orexin exits hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. /Y. Li, X. B. Gao, T. Sakurai et al. // Neuron. – 2002. – Vol. 36. – P.1169–1181.

Li, Y. Orexin in the midline thalamus are involved in the expression of conditioned place aversion to morphine withdrawal. /Y. Li, H. Wang, K. Qi et al. // *Physiology and Behavior*. – 2011 – Vol.102. – P.42–50.

Liaw C.W. Cloning and characterization of the human corticotropin-releasing factor-2 receptor complementary deoxyribonucleic acid. /Liaw C.W., Lovenberg T.W., Barry G. et al. // *Endocrinology*. 1996. V. 137. P.72–77.

Lin, L. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin receptor 2 gene. /L. Lin, J. Faraco, R. Li et al. // *Cell*. – 1999. – Vol.98. – P.365–376.

Liu, Z. W. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. /Z. W. Liu, X. B. Gao. // *J. Neurophysiol.* – 2007. – Vol.97. – P.837–848.

Löf, E. Nicotinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area mediate the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol cues. /Olausson, P., deBejczy, A., Stomberg, R., McIntosh, J.M., Taylor, J.R., Soderpalm, B. // *Psychopharmacology (Berl)* 195 (3) – 2007 – P.333–343.

Lovenberg T.W. CRF2 alpha and CRF2 beta receptor mRNAs are differentially distributed between the rat central nervous system and peripheral tissues. /Lovenberg T.W., Chalmers D.T., Liu C., De Souza E.B. // *Endocrinology*. 1995. V. 136. P.4139–4142.

Lu, X. Y. Differential distribution and regulation of OX1 and

OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting. /X. Y. Lu, D. Bagnol, S. Burke et al. // Horm. Behav. –2000. – Vol.37. – P.1529–1533.

Lutter M. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. / Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., Rovinsky S.A., Anderson J.G., et al.// Nat Neurosci. 2008; 11:752–753. [PubMed]

Marcus, J. N. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. /J. N. Marcus, C. G. Aschkenasi, C. E. Lee et al. // J. Comp. Neurol. – 2001. – Vol.435. – P.6–25.

Martin G. Interaction of the hypocretins with neurotransmitters in the nucleus accumbens. / Martin G., Fabre V., Siggins G.R., de Lecea L. // RegulPept. 2002; 104:111–7. [PubMed]

Matsuki, T. Selective loss of GABA (B) receptors in orexin-producing neurons results in disrupted sleep/wakefulness architecture. /T. Matsuki, M. Nomiyama, H. Takahira et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol.106. – P.4459–4464.

McKee, S.A. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. /McKee, S.A., Harrison, E.L., O'Malley, S.S., Krishnan-Sarin, S., Shi, J., Tetrault, J.M., Picciotto, M.R., Petrakis, I.L., Estevez, N., Balchunas, E. // Biological Psychiatry 66 (2) – 2009 – P.185–190.

Menzaghi F. Characterization of a novel and potent corticotropinreleasing factor antagonist in rats. /Menzaghi F., Howard R.L., Heinrichs S.C. et al // J. Pharmacol. Exp. Ther.

1994. V. 269. P.564–572.

Merali Z. Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides at the central nucleus of the amygdala. /Merali Z., McIntosh J., Kent P. et al. // J. Neurosci. 1998. V. 18. P.4758–4766.

Merlo Pich E. Corticotropin-releasing factor release from the mediobasal hypothalamus of the rat as measured by microdialysis. /Merlo Pich E., Koob G.F., Heilig M. et al. // Neuroscience. 1993. V. 55. P.695–707.

Mokrosinski, J. Modulation of the constitutive activity of the ghrelin receptor by use of pharmacological tools and mutagenesis. /Mokrosinski, J., Holst, B. // Methods in Enzymology 484 – 2010 – P.53–73.

Moreau J.L. Urocortin, a novel neuropeptide with anxiogenic-like properties. /Moreau J.L., Kilpatrick G., Jenck F. // NeuroReport. 1997. V. 8. P.1697–1701.

Mozid A.M. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. / Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L., Hendricks M.S., Ajodha S., et al. // HormMetab Res. 2003;35:455–459. [PubMed]

Myers R.D. Anatomical “circuitry” in the brain mediating alcohol drinking revealed by THP-reactive sites in the limbic system. /Myers R.D. // Alcohol 1990;7:449–459.

Naleid, A.M. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the

nucleus accumbens. /Naleid, A.M., Grace, M.K., Cummings, D.E., Levine, A.S. // Peptides 26 (11) – 2005 – P.2274–2279.

Nambu, T. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. /T. Nambu, T. Sakurai, K. Mizukami et al. // Brain Res. – 1999 – Vol.827. – P.243–260.

Napier T.C. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. / Napier T.C., Mitrovic I. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V.87. P.176–201.

Nemeroff C.B. New vistas in neuropeptide research in neuropsychiatry: focus on corticotropin-releasing factor. / Nemeroff C.B. // Neuropsychopharmacology. 1992. V. 6. P.69–75.

Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? /Nestler E.J. // Nat Neurosci 2005;8:1445–1449.

Nicola S.M. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. /Nicola S.M., Surmeier J., Malenka R.C. // Annu. Rev. Neurosci. 2000. V.23. P.185–215.

Nijssen M.J. The role of the CRH type 1 receptor in autonomic responses to corticotropin-releasing hormone in the rat. /Nijssen M.J., Croiset G., Stam R. et al. // Neuropsychopharmacology. 2000. V. 22. P.388–399.

O'Donnell P. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. /O'Donnell P. // Eur. J. Neurosci. 2003. V.17. P.429–435.

Okuyama S. Receptor binding, behavioral, and

electrophysiological profiles of nonpeptide corticotropin-releasing factor subtype 1 receptor antagonists CRA1000 and CRA1001. /Okuyama S., Chaki S., Kawashima N. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. V. 289. P.926–935.

Olds J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. /Olds J, Milner P. // J Comp Physiol Psychol 1954; 47:419–427. [PubMed: 13233369]

Olds J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. /Olds J., Milner P. // J Comp Physiol Psychol. 1954; 47:419–27. [PubMed]

Olszewski, P.K. Hypothalamic paraventricular injections of ghrelin: effect on feeding and c-Fos immunoreactivity. / Olszewski, P.K., Grace, M.K., Billington, C.J., Levine, A.S. // Peptides 24 (6) – 2003a – P.919–923.

Olszewski, P.K. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. /Olszewski, P.K., Li, D.H., Grace, M.K., Billington, C.J., Kotz, C.M., Levine, A.S. // Peptides 24 (4) – 2003b – P.597–602.

Patterson Z.R. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. /Patterson Z.R., Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. // Eur J Neurosci. 2010; 32:632–639. [PubMed]

Perello M. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor co-expression in the brain. / Perello M, Scott

MM, Sakata I, Lee CE, Chuang JC, et al. // J Comp Neurol 2011
[PMC free article] [PubMed]

Perello M. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner /Perello M., Sakata I., Birnbaum S., Chuang J.C., Osborne-Lawrence S., Rovinsky, S.A., Woloszyn, J., Yanagisawa, M., Lutter M., Zigman J.M. // Biol. Psychiat. 2010. V. 67, №9. P. 880–886.

Perello, M. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. /Perello, M., Sakata, I., Birnbaum, S., Chuang, J.C., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Woloszyn, J., Yanagisawa, M., Lutter, M., Zigman, J.M., 2010. // Biological Psychiatry 67 (9), 880–886.

Perrin M.H. Cloning and functional expression of a rat brain corticotrophin releasing factor (CRF) receptor. /Perrin M.H., Donaldson C.J., Chen R. et al. // Endocrinology. 1993. V. 133. P.3058–3061.

Pettit H.O. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. /Pettit H.O., Ettenberg A., Bloom F.E., Koob G.F. // Psychopharmacology 1984;84:167–173.

Peyron, C. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. /C. Peyron, J. Faraco, W. Rogers et al. // Natural Medicine. – 2000 – Vol.6. – P.991–997.

Peyron, C. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. /C. Peyron, D. K. Tighe, A. N. Van

den Pol et al. // J. Neurosci. – 1998 – Vol.18. – P.9996–10015.

Piazza P.V. The role of stress in drug self-administration. / Piazza P.V., Le Moal M. // Trends Pharmacol. Sci. 1998. V. 19. P.67–74.

Potter E. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. /Potter E., Sutton S., Donaldson C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P.8777–8781.

Price D.D. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. Mol Interv 2002; 2:392–403. [PubMed: 14993415]

Quarta, D. Systemic administration of ghrelin increases extracellular dopamine in the shell but not the core subdivision of the nucleus accumbens. /Quarta, D., Di Francesco, C., Melotto, S., Mangiarini, L., Heidbreder, C., Hedou, G. // NeurochemistryInternational 54 (2) – 2009 – P.89–94.

Rassnick S. Microinjection of a corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. /Rassnick S, Heinrichs SC, Britton KT, Koob GF. // Brain Res 1993a; 605:25–32. [PubMed: 8467387]

Reyes T.M. Categorically distinct acute stressors elicit dissimilar transcriptional profiles in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. /Reyes T.M., Walker J.R., DeCino C., Hogenesch J.B., Sawchenko P.E. // J Neurosci. 2003; 23:5607–16. [[PubMed](#)]

Robinson, T.E. The neural basis of drug craving – an incentivesensitization theory of addiction. /Robinson, T.E., Berridge, K.C. // Brain Research Reviews 18 (3) – 1993 – P.247–291.

Rosin, D. L. Hypothalamic orexin (hypocretin) neurons express vesicular glutamate transporters VGLUT1 or VGLUT2. /D. L. Rosin, M C. Weston, C. P. Sevigny et al. // J. Comp. Neurol. – 2003 – Vol.465, – P.593–603.

Sakurai, T. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. /T. Sakurai, A. R. Nagata, A. Yamanaka et al. // Neuron. – 2005 – Vol.46, – P.297–308.

Sakurai, T. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. /T. Sakurai, A. Amemiya, M. Ishii et al. // Cell. –1998 – Vol.92, – P.573–585.

Sarnyai Z. The role of corticotropinreleasing factor in drug addiction. /Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. // Pharmacol. Rev. 2001. V. 53. P.209–243.

Schulz W. Multiple reward signals in the brain. /Schulz W. // Nat. Rev. Neurosci. 2000. V.1. P.199–207.

Schuster C.R. Self administration and behavioral dependence on drugs. /Schuster C.R., Thompson T. // Ann Rev. Pharmacol. Toxicol. 1969; 9:483–502.

Seyler L.E. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. /Seyler L.E., Fertig J., Pomerleau O. et al. / Life Sci. 1984. V. 34. P.57–65.

Shabanov P.D. Extrahypothalamic corticoliberin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation. /Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdrachev A.D. // Dokl. Biol. Sci. 406 : 14–17. 2006.

Shabanov P.D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effect of self-stimulation. /Shabanov P.D. // Int. J. Addiction Res. 1 (1): 200–204. 2008.

Shizgal P. Forebrain neurons driven by rewarding stimulation of the medial forebrain bundle in the rat: comparison of psychophysical and electrophysiological estimates of refractory periods. /Shizgal P., Schindler D., Rompre P.P. // Brain Res. 1989. V.499. P.234–248.

Shizgal P. Neural basis of utility estimation. /Shizgal P. // Curr. Opin. Neurobiol. 1997. V.7. P.198–208.

Shizgal P. On the neural computation of utility. /Shizgal P., Conover K. // Curr. Dir. Psychol. Sci. 1996. V.5. P.37–43.

Shizgal P. Toward a cellular analysis of intracranial self-stimulation: contributions of collision studies. /Shizgal P. // Neurosci. Biobehav. Rev. 1989. V.13. P.81–90.

Skibicka, K.P. Ghrelin and food reward, what's underneath: the story of potential underlying substrates. /Skibicka, K.P., Dickson, S.L. // Peptides; Special Issue on Ghrelin, in press.

Skibicka, K.P. Ghrelin directly targets the mesolimbic pathway to increase food motivation. /Skibicka, K.P., Hansson, C., Alvarez-Crespo, M., Friberg, A., Dickson, S.L. // Neuroscience, in press-b, (Epub ahead of print) doi:10.1016/

j.neuroscience.2011.02.016.

Skibicka, K.P. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. /Skibicka, K.P., Hansson, C., Egecioglu, E., Dickson, S.L. // *Addiction Biology*, in press-a (Epub ahead of print). doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00294.x.

Smith S.M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. / Smith S.M., Vale W.W. // *Dialogues ClinNeurosci*. 2006;8:383–395. [PMC free article] [PubMed]

Smith, R. J. Orexin/hypocretin 1 receptor antagonist reduces heroin self-administration and cue-induced heroin seeking. /R. J. Smith, G. Aston-Jones // *Eur. J. Neuroscience*. – 2012 – Vol.35, – P.798–804.

Smith, R. J. Orexin/hypocretin signaling at the orexin 1 receptor regulates cue-elicited cocaine- seeking. /R. J. Smith, G. Aston-Jones, E. R. See // *Eur. J. Neuroscience*. – 2009b – Vol.30, – P.493–503.

Specio S.E. CRF1 receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. /Specio SE, Wee S, O'Dell LE, Boutrel B, Zorrilla EP, Koob GF. // *Psychopharmacology* 2008; 196:473–482.

Stam R. Long-lasting stress sensitization. /Stam R., Bruijnzeel A.W., Wiegant V.M. // *Eur. J. Pharmacol*. 2000. V. 405. P.217–224.

Steenland, P. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. /Steenland, P., Simms, J.A., Holgate, J., Richards, J.K., Bartlett, S.E. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104 (30) – 2007 – P.12518–12523.

Stevanovic D. The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats. / Stevanovic D., Milosevic V., Starcevic V.P., Severs W.B. // Life Sci. 2007;80:867–872. [PubMed]

Stricker-Krongrad A. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. / Stricker-Krongrad A., Beck B. // BiochemBiophys Res Commun. 2002; 296:129–33. [PubMed]

Sutton R.E. Corticotropin releasing factor produces behavioural activation in rats. /Sutton R.E., Koob G.F., Le Moal M. et al. // Nature. 1982. V. 297. P.331–333.

Suzanne L. Dickson. The role of central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. /SuzanneL.Dickson, Emil Egecioglu, Sara Landgren. // Molecular and Cellular Endocrinology 340 – 2011 – P.80-87.

Swanson L.W. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. /Swanson L.W., Sawchenko P.E., Rivier J., Vale W.W. // Neuroendocrinology. 1983. V. 36. P.165–186.

Swerdlow N.R. Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: blockade by chlordiazepoxide. / Swerdlow N.R., Geyer M.A., Vale W.W., Koob G.F. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1986. V.88. P.147–152.

Takahashi L.K. Corticotropin-releasing factor modulates defensive-withdrawal and exploratory behavior in rats. / Takahashi L.K., Kalin N.H., Vanden Burt J.A., Sherman J.E. // *Behav. Neurosci.* 1989. V. 103. P.648–654.

Tessari, M. Correlation between serum ghrelin levels and cocaine-seeking behaviour triggered by cocaine-associated conditioned stimuli in rats. /Tessari, M., Catalano, A., Pellitteri, M., Di Francesco, C., Marini, F., Gerrard, P.A., Heidbreder, C.A., Melotto, S. // *Addiction Biology* 12 (1) – 2007 – P.22–29.

Thannickal, T. C. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. /T. C. Thannickal, R. Y. Moore, R. Nienhuis et al. // *Neuron*. – 2000. – Vol. 27. – P.469–474.

Triverdi, P. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. /P. Triverdi, H. Yu, D. J. MacNeil et al. // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol.438. – P.71–75.

Tschöp, M. Ghrelin induces adiposity in rodents. /Tschöp, M., Smiley, D.L., Heiman, M.L. // *Nature* 407 (6806) – 2000 – P.908–913.

Tschöp, M. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. /Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R.L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., Folwaczny, C. // *Journal of Endocrinological Investigation* 24 (6), 2001, Rc19–Rc21.

Tsujino, N. Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor. /N. Tsujino, A. Yamanaka, K. Ichiki et al. // J. Neurosci. – 2005. – Vol.25. – P.7459–7469.

Tsunematsu, T. Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: Implication for water homeostasis. /T. Tsunematsu, L.Y. Fu, A. Yamanaka et al. // J. Neurosci. – 2008. – Vol.28. – P.228–238.

Tung Y.L. Glucocorticoid-dependent stimulation of adiposity and appetite by a ghrelin mimetic in the rat. /Tung Y.L., Hewson A.K., Dickson S.L. // Eur J Endocrinol. 2004;150:905–911. [PubMed]

Vaccarino F.J. Blockade of nucleus accumbens opiate receptors attenuates intravenous heroin reward in the rat. / Vaccarino F.J., Bloom F.E., Koob G.F. // Psychopharmacology 1985;86:37–42.

Vale W. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. /Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J. // Science. 1981. V. 213. P.1394–1397.

Van Gaalen M.M. Reduced attention in mice overproducing corticotropin-releasing hormone. /Van Gaalen M.M., Stenzel-Poore M., Holsboer F., Steckler T. // Behav. Brain Res. 2003. V. 142. P.69–79.

Waraczynski M. Basal forebrain knife cuts and medial forebrain bundle self-stimulation. /Waraczynski M. // Brain Res.

1988. V.438. P.8–22.

Waraczynski M. Failure of amygdaloid lesions to increase the threshold for self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area. /Waraczynski M., Cheong Ton M.N., Shizgal P. // Behav. Brain Res. 1990. V.40. P.159–168.

Waraczynski M. Lesions of pontomesencephalic cholinergic nuclei do not substantially disrupt the reward value of medial forebrain bundle stimulation. /Waraczynski M., Perkins M. // Brain Res. 1998. V.800. P.154–169.

Waraczynski M. Lidocaine inactivation demonstrates a stronger role for central versus medial extended amygdala in medial forebrain bundle selfstimulation. /Waraczynski M. // Brain Res. 2003. V.962. P.180–198.

Waraczynski M. Midbrain periaqueductal lesions do not degrade medial forebrain bundle stimulation reward. /Waraczynski M., Carlton E., Perkins M. // Behav. Brain Res. 1998. V.95. P.167–177.

Waraczynski M. Reward saturation in medial forebrain bundle self-stimulation. /Waraczynski M., Stellar J.R., Gallistel C.R. // Physiol. Behav. 1987. V.41. P.585–593.

Waraczynski M. Self-stimulation of the MFB following parabrachial lesions. /Waraczynski M., Shizgal P. // Physiol. Behav. 1995. V.58. №3. P.559–566.

Waraczynski M. Temporary inactivation of the retrorubral fields decreases the rewarding effect of medial forebrain bundle stimulation. /Waraczynski M., Perkins M. // Brain Res. 2000.

V.885. P.154–165.

Waraczynski M.A. The central extended amygdale network as a proposed circuit underlying reward valuation. /Waraczynski M.A. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V.28. P. 1–25.

Weiss F. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. /Weiss F., Markou A., Lorang M.T., Koob G.F. // *Brain Res* 1992;593:314–318.

Weiss F. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. /Weiss F., Ciccocioppo R., Parsons L.H. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001. V. 937. P.1–26.

Wellman, P.J. Augmentation of cocaine hyperactivity in rats by systemic ghrelin. /Wellman, P.J., Davis, K.W., Nation, J.R. // *Regulatory Peptides* 125 (1–3), 2005:151–154.

Wilkins J.N. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. /Wilkins J.N., Carlson H.E., Van Vunakis H. et al. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1982. V. 78. P.305–308.

Winsky-Sommerer R. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. /Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S., Borok E., Roberts A.J., Sakurai T., Kilduff T.S., Horvath T.L., de Lecea L // *J Neurosci.* 2004;24:11439–48.

Wren A.M. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. / Wren A.M., Small

C.J., Fribbens C.V., Neary N.M., Ward H.L., et al. // Neuroendocrinology. 2002;76:316–324. [PubMed]

Wren, A.M. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. / Wren, A.M., Small, C.J., Abbott, C.R., Dhillon, W.S., Seal, L.J., Cohen, M.A., Batterham, R.L., Taheri, S., Stanley, S.A., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. // Diabetes 50 (11), 2001b. P. 2540–2547.

Wren, A.M. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. / Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillon, W.S., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86 (12), 2001a. P.5992–5995.

Wren, A.M. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. / Wren, A.M., Small, C.J., Ward, H.L., Murphy, K.G., Dakin, C.L., Taheri, S., Kennedy, A.R., Roberts, G.H., Morgan, D.G.A., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. // Endocrinology 141 (11), 2000. P.4325–4328.

Wurst, F.M. Gender differences for ghrelin levels in alcohol-dependent patients and differences between alcoholics and healthy controls. / Wurst, F.M., Graf, I., Ehrental, H.D., Klein, S., Backhaus, J., Blank, S., Graf, M., Pridzun, L., Wiesbeck, G.A., Junghanns, K. // Alcoholism – Clinical and Experimental Research 31 (12), 2007. 2006–2011.

Xie, X. GABA (B) receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurons in mouse hypothalamus. / X. Xie, T. L. Crowder, A. Yamanaka et al. // J Physiol. – 2006. – Vol.574. –

Yamanaka, A. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. /A. Yamanaka, C. T. Beuckman, J. T. Wille et al. // *Neuron*. –2003a. – Vol.38. – P.701–713.

Yamanaka, A. Oxigen neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. /A. Yamanaka, Y. Muraki, K. Ichiki et al. // *Orexin neurons are directly and indirectly by catecholamines in a complex manner*. – 2006. – Vol.96. – P.284–298.

Yamanaka, A. Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic system. /A. Yamanaka, Y. Muraki, N. J. Tsujno et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003b. – Vol.303. – P.120–129.

Yolanda Diz-Chaves. Ghrelin, appetite regulation, and food reward: interaction with chronic stress. / Yolanda Diz-Chaves // *Int. Journal of Peptides* Volume 2011.

Yoshida, K. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. / K. Yoshida, S. McCormack, R. A. Espana et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2006. – Vol.494. – P.845–861.

Zaborszky L. The basal forebrain corticopetal system revisited. /Zaborszky L., Pang K., Somogyi J., Nadasdy Z., Kallo I. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. V.877. P.339–367.

Zahm D.S. Is the caudomedial shell of the nucleus accumbens part of the extended amygdala? A consideration of connections. / Zahm D.S. // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1998. V.12. №3. P.245–265.

Zigman, J.M. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. /Zigman, J.M., Jones, J.E., Lee, C.E., Saper, C.B., Elmquist, J.K. // Journal of Comparative Neurology 494 (3), 2006. P.528–548.

Zimmermann, U.S. Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. / Zimmermann, U.S., Buchmann, A., Steffin, B., Dieterle, C., Uhr, M. // Addiction Biology 12 (1), 2007. P.17–21.

Zorrilla E.P. Nibbling at CRF receptor control of feeding and gastrocolonic motility. /Zorrilla E.P., Tache Y., Koob G.F. / Trends Pharmacol. Sci. 2003. V. 24. P.421–427.

Вартанян, Г.А. Эмоции и поведение. /Г.А.Вартанян, Е. С. Петров // Л.: Наука, –1989. – С.150.

Воеводин, Е.Е. Кортиколибериновые механизмы подкрепления и их модуляция нейропептидами и наркотгенами. / Е.Е. Воеводин // Автореф. дис.канд. мед.наук. СПб.: ВМедА, –2007. – С. 24.

Елисеева, А.П. Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс. /А.П. Елисеева // Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. СПб.: ВМедА, – 2005. – С.24.

Звартау, Э.Э. Методология изучения наркотоксикомании. /Э.Э. Звартау // Итоги науки и техники. Сер. Наркология. М.: ВИНТИ, –1988. –Т. 1. – С.1-166.

Лебедев А.А. Влияние фенамина на содержание дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в дофа-

минергических структурах мозга крыс с различным индивидуальным опытом / Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Николаев С.В. // Наркология. 2002. Т.1. №12. С.2-6.

Лебедев А.А. Нейробиология и фармакология подкрепляющих систем мозга/ А.А. Лебедев // Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. СПб. 2002. 48с.

Лебедев А.А. Участие дофаминергической системы мозга в эффектах глюкокортикоидных гормонов/ Лебедев А.А., Гурковская О.В., Ноздрачев А.Д., Шабанов П.Д. // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2001. Т.87. №7. С.911-917.

Лебедев, А. А. Подкрепляющие системы мозга. /А. А. Лебедев, П. Д. Шабанов, О. Ю. Шталькенбург // Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация СПб.: Лань, – 2001. – С.143-176.

Лебедев, А. А. Последствия введения кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа в раннем онтогенезе у крыс. / А. А. Лебедев, А. В. Дробленков, А. В. Любимов, П. Д. Шабанов // Психофармакол. и биол. наркол. – 2008. – Т. 8, №1–2. – С. 2368-2369.

Лебедев, А. А. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов: сравнение с классическими ноотропами. /А. А. Лебедев, В. А. Корнилов, Н. В. Лавров и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. Тез. 3-й междунар. конф. Минск, – 2009. – С.130-133.

Лебедев, А. А. Разное функциональное участие рецепторов кортиколиберина гипоталамуса и миндалина в эмоцио-

генных эффектах психотропных средств при блокаде рецепторов астрессинном. /А. А. Лебедев, В. П. Павленко, И. М. Воейков и др. // Психофармакол. и биол. наркол. – 2006. – Т. 6, № 1-2. – С.1204 – 1211.

Лебедев, А. А. Участие нейропептида орексина А в механизмах подкрепления, активируемых психостимуляторами / А. А. Лебедев, Е. Г. Шумилов, А. А. Смирнов и др. // Наркология. – 2015. – Т.2 – С.12-18.

Лебедев, А.А. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств. /А.А. Лебедев, А.В. Любимов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т.9. №4. – С.31–7.

Лебедев, А.А. Подкрепляющие системы мозга. /А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов, О.Ю. Шталькенбург. // Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация СПб.: Лань, – 2001. – С.143-176.

Мещеров Ш.К. Фармакологическая коррекция последствий социальной изоляции / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 48с.

Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных. / Павлов И.П. // М: Наука, 1973

Преображенская, Л.А. Эмоции в инструментальном поведении животных. /Л.А. Преображенская – М.: Наука, – 1991.

Сапронов, Н. С. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и мозг. /Н. С. Сапронов // СПб.: Элби-СПб, –

2005. – С.512.

Симонов, П.В. Эмоции, потребности, поведение. Избранные труды. Т.1. / П.В.Симонов – М: Наука, – 2004.

Стрелец, Н. В. Острые психозы у больных хроническим алкоголизмом и опийными наркоманиями, развивающиеся в ходе стационарного лечения /Н. В. Стрелец, под ред. Н. Н. Иванца. // Лекции по наркологии , М.: Медпрактика, – 2001. – С.223-232.

Шабанов П.Д. Синдром социальной изоляции. /Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А.//СПб.: Элби-СПб, 2004.

Шабанов П.Д. Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты фенамина, морфина и лей-энкефалина на самостимуляцию мозга /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Воеводин Е.Е., Стрельцов В.Ф.// Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – Т.69, №3. – С.14–18.

Шабанов П.Д. Гормональные механизмы подкрепления. /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф.//СПб.: Н-Л, 2008. 208 с.

Шабанов П.Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К.// СПб.: Лань, 2002. 208 с.

Шабанов П.Д. Критические периоды формирования дофаминергической системы /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д.// ДАН. 2002. Т.386. №4. С.565-570.

Шабанов П.Д. Нейробиологические механизмы подкреп-

ления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К.// Наркология. 2002. Т.1. №1. С.19-26.

Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб. /Шабанов П.Д.// Лань, 2002. 560с.

Шабанов П.Д. Психонейроэндокринология. /Шабанов П.Д., Сапронов Н.С.– СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 984 с.

Шабанов П.Д. Различия в эффектах наркогенов при блокаде рецепторов кортиколиберина астрессинном в гипоталамусе и миндалине крыс /Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А.// Наркология. 2006. №4(52). С.17-22.

Шабанов П.Д. Экстрагипоталамические рецепторы кортиколиберина регулируют подкрепляющие эффекты самостимуляции /Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д.// ДАН. 2006. Т.406. №2. С.47-52.

Шабанов, П. Д. Влияние препарата ропрен на дофамин-зависимые формы поведения у крыс (заключительный отчет). /П. Д. Шабанов // СПб.: ВМедА, – 2008. – С.45.

Шабанов, П. Д. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // Мед. академ. журн. – 2012. – Т.12. №2. – С.68-76.

Шабанов, П. Д. Оценка анксиолитических и антидепрессантных эффектов полипренолов после витального психогенного стресса у крыс. /П. Д. Шабанов, В. С. Султанов, В.

А. Лебедев и др. // Инновации в современной фармакологии. Матер. IV съезда фармакологов России. // Казань; М.: Фолиум, 2012. – С.198-199.

Шабанов, П. Д. Подкрепляющие системы мозга: локализация, нейрохимическая организация, участие в формировании зависимости от психостимуляторов. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев// Психофармакол. и биол. наркол. – 2001. – Т. 1, № 1. – С.2-5.

Шабанов, П. Д. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев. // Обзоры по клин.фармакол. и лек. терапии. – 2007. – Т. 5, №1. – С.2–16.

Шабанов, П. Д. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // Рос физиол. журн. им. И М. Сеченова. – 2011. – Т. 93, №2. – С.27-35.

Шабанов, П. Д. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // Рос.физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, №8. – С.804-813.

Шабанов, П. Д. Участие прилежащего ядра в механизмах условного подкрепления у крыс. /П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Шевелева М. В., Шумилов Е. Г. и др. // Наркология. –

2014. №7 (151) – С.52-59.

Шабанов, П.Д. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении. /П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев. // Обзоры по клин.фармакол. и лек. терапии. – 2007. – Т. 5, №1. – С.2–16.

Шабанов, П.Д. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины. /П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Рос физиол. журн. им. И М. Сеченова. – 2011. – Т. 93, №2. – С.27-35.

Шумилов, Е. Г. Действие антагониста рецепторов орексина А SB-408124 в ядре ложа конечной полоски на вызванную фенамином активацию самостимуляции у крыс. /Е. Г. Шумилов, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков и др. // Обозр. психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. – 2014. – Прил. – С.202–203.