

УДК 612.8.04; 612.826; 57.023

РОЛЬ ГИППОКАМПА В ПРОЯВЛЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ ПИЩЕВОЙ АКТИВНОСТИ У МЫШЕЙ F1 (C57BL/6 X DBA/2)

¹Серкова В.В., ¹Никольская К.А., ¹Еремина Л.В., ²Кондашевская М.В.

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: dulsin@mail.ru;

²ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, Москва, e-mail: iloveit48@mail.ru

Изучение гормонального паттерна в крови выявило разнонаправленный характер ответа гормонов на изменение пищевого гомеостаза. Пищевая депривация сопровождалась снижением уровня лептина и тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), в то время как содержание нейропептида Y возросло, а реакция кортикостерона не менялась. Пищедобывательная ситуация внесла специфические изменения в рисунок гормонального профиля: лептин, нейропептид Y, тиреоидные гормоны, кортикостерон и тестостерон остались на уровне, характерном для голодного состояния, содержание грелина снизилось. Гиппокампэктомия, не повлияв на способность мышей решить пищедобывательную задачу в условиях свободного выбора, привела к изменению базового уровня содержания гормонов. При этом общая закономерность ответа на изменение функционального состояния соответствовала норме, становясь более выраженной для всех исследованных гормонов, за исключением тестостерона. Высказывается предположение, что гиппокамп может быть вовлечен в функциональную систему, задающую уровень проявления гормонального ответа.

Ключевые слова: пищевая активность, обучение, лептин, грелин, нейропептид Y, тиреоидные гормоны, тестостерон, кортикостерон, мыши

THE ROLE OF THE HIPPOCAMPUS IN MANIFESTATION OF HORMONAL RESPONSES TO DIFFERENT STATES OF FEEDING ACTIVITY IN MICE F1 (C57BL/6 X DBA/2)

¹Serkova V.V., ¹Nikolskaya K.A., ¹Eremina L.V., ²Kondashevskaya M.V.

¹Moscow State University of M.V. Lomonosov, Moscow, e-mail: dulsin@mail.ru;

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute of Human Morphology» under Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, e-mail: iloveit48@mail.ru

The integrative analysis revealed the multidirectional hormonal response on alteration in food homeostasis. The hungry state decreased the level of leptin and thyroid hormones (T3 and T4), while the content of neuropeptide Y increased, and corticosterone response did not change. The food-getting activity has made specific changes in hormonal profile: neuropeptide Y, leptin, thyroid hormones, corticosterone and testosterone remained at levels of a hungry state, the contents of ghrelin decreased. Though hippocampal lesion didn't affect the ability to solve the food-getting task in conditions of free choice, it changed the hormonal baseline for ghrelin, leptin, neuropeptide Y, corticosterone, and testosterone without affecting the content of thyroid hormones. The complete hormonal response on the functional load became more pronounced for all studied hormones, except the testosterone. We suggested the idea that the hippocampus may be involved in a functional system that specifies the level of manifestation of hormonal response.

Keywords: food-getting activity, motivational state, leptin, ghrelin, neuropeptide Y, thyroid hormones, testosterone, corticosteron, mice

В последнее время сложилось четкое представление о том, что такие структуры, как префронтальная кора и гиппокамп, выступают в качестве регуляторов энергетического баланса, способных воспринимать и перекодировать метаболические сигналы в программы, обуславливающие адаптивные поведенческие ответы. По данным некоторых авторов нарушение гиппокампа приводит к расстройству пищевого поведения и нечувствительности в отношении сигналов голода и насыщения как у животных, так и у людей [6, 7, 13]. При этом на моделях *in vitro* и упрощенных поведенческих тестах (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, Т-лабиринт, лабиринт Морриса) было показано, что такие пептидные гормоны, как грелин, лептин и нейропептид Y, играющие важную роль в регуляции энергетического

баланса, могут влиять на пластические свойства нейронов гиппокампа и, более того, на процессы обучения и памяти [15]. Причем основные заключения об участии гормонов в регуляции пищевой активности и когнитивных процессах сделаны на основе эффектов введения веществ непосредственно в мозг [8, 10, 15]. Поэтому целью настоящей работы стало исследование влияния гиппокампэктомии на уровень гормонов (грелина, лептина, нейропептида Y, тиреоидных гормонов, кортикостерона и тестостерона) в крови мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в зависимости от таких состояний пищевой активности, как сытость (постоянный доступ к пище), голод (доступ к пище в течение часа через сутки) и мотивационная активность (решение пищедобывательной задачи в сложной лабиринтной среде).

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 60 мышах-самцах линии F1 (C57BL/6×DBA/2), масса тела 20–22 г (питомник РАМН), которых содержали по 10 особей в отдельных клетках. Было сформировано 6 групп: 1 – сытые животные, содержащиеся в условиях свободного доступа к пище (контроль, С-К); 2 – мыши, подвергаемые пищевой депривации в течение 24 ч (Г-К); 3 – животные, которым предлагалось сформировать мотивационное состояние для решения пищедобывательной задачи в многоальтернативном лабиринте (М-К) на фоне пищевой депривации; 4–6 группы подвергались процедуре гиппокампэктомии (НРС): НРС-С, НРС-Г и НРС-М.

Гиппокампэктомия производилась методом электролитического билатерального разрушения дорсального гиппокампа током 2 мА в течение 12 с, которое производили стереотаксически под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, внутривенно) через никромовые электроды (0,3 мм); координаты определяли по атласу мозга мыши AP (mm): –2,3, LR: –1,75; H: 2,25 [11].

Эксперименты начинали через 2 недели после операции, длительность эксперимента 15 сут. Мышей выводили из эксперимента передозировкой диетического эфира сразу после окончания обучения. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных.

Мотивационное состояние формировалось в многоальтернативном лабиринте в условиях свободного выбора в процессе решения пищедобывательной задачи, алгоритм которой представлял собой 4-звенную последовательность оперантных действий. Длительность опыта составляла 10 мин. Подробное описание поведенческой модели имеется в ряде публикаций [1, 2].

При проведении обучения с помощью программы «Labirint» в режиме реального времени регистрировали следующие параметры мотивационной активности: число проб (заходов в лабиринт), двигательную активность в виде общего числа пройденных отсеков за опыт. Кроме того, в процессе обучения регистрировали 18 психо-эмоциональных реакций, которые по степени выраженности двигательной активности и психо-эмоциональному напряжению были объединены в три типа, включающих различные классы проявлений: контекстный тип – объединяющий классы: ориентировочные (нюханье, стойки), ориентационные (остановки, колебания в развилках), пассивный тип, включающий классы – груминг (умывание, чесание); двигательная заторможенность (сидение, лежание), пассивное избегание (замирание, скуление); невротико-подобный тип, включающий классы – смещенные (лизание, грызение предметов); стрессовые реакции (чихание, отряхивание); невротические проявления (тики, прыжки, чесотка – навязчивое чесание), активное избегание (карабкание вверх). Расчет осуществляли с помощью частотного анализа появления различных реакций в поведении с учетом весовых коэффициентов, которые предварительно были вычислены на основе большого массива данных по формуле

$$Ki = 1/Pi,$$

где Pi – вероятность возникновения реакции.

Используя микропланшетный иммуноферментный анализатор «ANTHOS 2010» (Австрия), определяли уровень грелина, лептина, нейропептида Y

«Cusabio biotech. co., LTD» (Китай), кортикостерона «IBL» (Германия), тестостерона «DVC» (Канада), общего трийодтиронина (Т3) и общего тироксина (Т4) «Monobind Inc.» (США) в крови (иммуноферментный анализ выполнен совместно с к.м.н., с.н.с. ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН М.Е. Диатроповым).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США). Проверка распределения вариационного ряда полученных данных на нормальность (Shapiro-Wilk'S test) позволила применить параметрический метод статистического анализа. Сравнение экспериментальных групп производили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Контроль. Сытый фон. Гормональный анализ сыворотки крови в контроле на сытом фоне показал, что общее содержание исследуемых гормонов соответствовало $2970,3 \pm 325,2$ нмоль/л. При этом в количественном отношении, по сравнению с другими гормонами, существенно преобладали лептин, промежуточное положение занимали кортикостерон и грелин, а наименьшее содержание было у нейропептида Y (табл. 1). Коэффициент лептин/грелин (л/гр) соответствовал 5,3.

Голодный фон. Двигательная активность в состоянии голода носила постоянный характер и соответствовала $292,2 \pm 3,1$ отсекам за 10 мин, представляя собой короткие пробежки ($2,03 \pm 0,19$ отсеков), перемежаемые психо-эмоциональными реакциями, преимущественно контекстными. Состояние голода (24 ч) сказалось на характере гормонального ответа: общий уровень содержания гормонов снизился до $2435,7 \pm 119,2$ нмоль/л, что составило 82% от исходного уровня (табл. 1). Характер гормонального ответа, по сравнению с сытым фоном, оказался разнонаправленным: содержание лептина, тиреоидных гормонов и тестостерона было достоверно снижено, уровень нейропептида Y был повышен, а грелин и кортикостерон оказались нечувствительны к состоянию голода. Коэффициент л/гр снизился относительно контрольного уровня до 2,9 за счет изменения содержания лептина.

Обучение. В процессе решения задачи мыши смогли сформировать устойчивое мотивационное состояние, необходимое для многократной реализации сформированного пищедобывательного решения в пределах опыта, которое сопровождалось специфическим паттерном психо-эмоциональных проявлений, преимущественно активного типа (табл. 2). Интересно отметить,

что при этом уровень двигательной активности совпадал с таковым у голодных мышей (287,6 ± 3,0 зон/отсеков за опыт). По сравнению с голодным состоянием обучение внесло определенные изменения в гормональный ответ: лептин, нейропептид Y,

общий T3 и кортикостерон сохранили уровень голодного фона, а грелин, T4 и тестостерон отреагировали снижением уровня своего содержания. Коэффициент л/гр повысился относительно уровня голода до 3,6 за счет уменьшения содержания грелина.

Таблица 1
Особенности гормональной активности при повреждении дорсального гиппокампа у мышей F1 (C57BL/6×DBA/2)

		Сытость	Голод	Обучение
Грелин	Контроль	349,07 ± 65,22	426,01 ± 66,26	293,13 ± 53,12 [^]
	НРС	732,58 ± 65,22	1298,61 ± 184,97**	462,18 ± 72,67 ^{^^}
Лептин	Контроль	1838,63 ± 112,23	1246,02 ± 94,14**	1114,73 ± 76,62
	НРС	2070,02 ± 89,59	1071,61 ± 78,87**	605,06 ± 78,31 ^{^^}
Нейропептид Y	Контроль	0,09 ± 0,02	0,16 ± 0,03**	0,14 ± 0,03
	НРС	0,20 ± 0,05	0,36 ± 0,08*	0,67 ± 0,11 ^{^^}
Общий T3	Контроль	12,9 ± 0,99	10,45 ± 1,35**	9,58 ± 0,91
	НРС	12,49 ± 1,07	9,22 ± 0,79*	9,95 ± 0,79
Общий T4	Контроль	65,42 ± 5,67	57,45 ± 5,91*	40,97 ± 2,67 [^]
	НРС	64,43 ± 5,24	42,57 ± 6,34**	36,41 ± 5,28
Кортикостерон	Контроль	691,00 ± 53,05	693,57 ± 42,96	680,21 ± 33,18
	НРС	878,80 ± 50,04	829,43 ± 75,40	779,50 ± 49,60
Тестостерон	Контроль	13,19 ± 1,36	8,19 ± 0,90**	4,57 ± 0,46 ^{^^}
	НРС	8,10 ± 0,62	7,53 ± 0,84	9,01 ± 0,75

Примечание. Показан доверительный интервал, * – p < 0,05 и ** – p < 0,01 достоверные отличия по сравнению с сытым фоном, [^] – p < 0,05 и ^{^^} p < 0,01 по сравнению с голодным фоном.

Таблица 2
Вклад различных психо-эмоциональных проявлений в норме и при повреждении дорсального гиппокампа (НРС) у мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2)

Тип проявлений	Группы	В начале эксперимента	На стадии стереотипии
Контекстные	Контроль	0,36 ± 0,04	0,28 ± 0,04
	НРС	0,43 ± 0,06	0,57 ± 0,07 **
Пассивные	Контроль	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01
	НРС	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Активные	Контроль	0,62 ± 0,09	0,72 ± 0,09
	НРС	0,57 ± 0,09	0,42 ± 0,05 **

Примечание. Показан доверительный интервал, * – p < 0,05 и ** – p < 0,01, достоверные отличия по сравнению с контролем в соответствии с критерием t-Student's.

Повреждение дорсального НРС. Сытый фон. Операция серьезно повлияла на гормональную активность. В сытом состоянии общее содержание исследуемых гормонов достоверно повысилось с 2970,3 ± 325,2 в контроле до 3766,6 ± 353,2 нмоль/л у гиппокампэктомированных. При этом, как и в контроле, количественно преобладал лептин, промежуточное положение занимали кортикостерон и грелин, наименьшее содержание было у нейропептида Y. Достоверно возросло содержание грелина, лептина, нейропептида Y, тестостерона, тогда как тиреоидные гормоны оставались на уровне

контроля, и только тестостерон отреагировал снижением почти в два раза. Коэффициент л/гр снизился относительно уровня интактных животных в два раза и составил 2,8.

Голодный фон. Коагуляция гиппокампа не отразилась на характере двигательной активности, поскольку уровень ее оставался таким же, как и в контроле – 296,2 ± 5,2 и 292,2 ± 3,1 зон/отсеков соответственно. Реакция на голод со стороны исследуемых гормонов была неоднородной. Содержание тестостерона и кортикостерона сохранялось на уровне, соответствующем сытому фону, уровень нейропептида Y и грелина

возрастал по отношению к сытости в 1,8 раз, а секреция лептина и тиреоидных гормонов (Т3, Т4) достоверно снизилась (табл. 1). Коэффициент л/гр снизился относительно сытого фона более, чем в 3 раза и составил 0,83, что в 3,5 раз ниже, чем соответствующие показатели в голодном контроле.

Обучение. Результаты исследования показали, что, несмотря на проведенную операцию, опытные мыши справились с предложенной задачей и в течение 10 опытов смогли сформировать устойчивое мотивационное состояние. Особенность поведения гиппокампэктомированных животных заключалась в том, что характер воспроизведения сформированного навыка был неустойчив, так как минимизированный вариант решения периодически перемежался ошибочными вариантами, которые слабо сказывались на выраженности психо-эмоциональных реакций. В отличие от контроля, реакции раздражительного типа достоверно снизились, а контекстные проявления – ориентационные и ориентировочные – доминировали в рисунке поведения (табл. 2).

Особенность гормонального ответа на фоне мотивационного состояния состояла в том, что резкое снижение содержания грелина и лептина сочеталось с повышением уровня нейропептида Y. В этой ситуации тиреоидные гормоны, кортикостерон и тестостерон оставались на уровне, характерном для голодного состояния. Коэффициент л/гр увеличился относительно голода до значения 1,3, что составило 36% от соответствующего уровня в контроле.

Гистологический анализ показал, что дорсальный гиппокамп был поврежден билатерально у 77,5% оперированных животных ($n = 40$), при этом очаг разрушения охватывал область 1–1,3 мм³, начинаясь на уровне вентромедиального ядра гипоталамуса (–1,5 от брегмы) и заканчивался на уровне дорсальной части премамиллярных ядер (–2,8 от брегмы). У одного животного кроме полей СА1 и СА3 был унилатерально затронут таламус, а у двоих – мозолистое тело, в связи с чем они не учитывались при анализе данных (общий объем выборки по НРС-животным составлял $n = 30$).

Основная сложность соотнесения полученных нами результатов с данными литературы заключается в том, что в большинстве работ оценка влияния гормонов производится по результатам либо их внутрибрюшинного введения, либо при введении в мозг [8]. Преимущественно анализируются эффекты введения одного или нескольких гормонов без учета как возможности множественных эффектов их действия, так и возможности войти в состав различных ансамблей [14, 2].

С нашей точки зрения, особенность проведенной работы состоит в том, что анализи-

ровалась совокупность гормонов различной природы и происхождения. А также проводился учет мотивационного компонента в сопоставлении с пассивным состоянием (голод в камере содержания). Учитывая, что биохимический анализ крови проводился сразу после завершения серии с пищедобыванием, животные находились в состоянии голода, так как эффект насыщения, как известно, отставлен [11]. Соответственно, мы имели две группы животных, сходных по метаболическим характеристикам, но различающихся по фактору, позволяющему реализовывать *пищевую потребность*.

Обнаруженный сходный характер реакции гормонального ответа (шесть из семи: лептин, нейропептид Y, тиреоидные гормоны, кортикостерон и тестостерон) в случае обоих состояний указывает на правомочность сделанного выше допущения. И только грелин проявил чувствительность исключительно в отношении мотивационной компоненты, снижая уровень своего содержания в крови, подтверждая возможное участие грелина в мотивационной составляющей.

Главная особенность гиппокампэктомии, на наш взгляд, состояла в том, что произошло изменение базового уровня гормонов в крови (в состоянии сытости), то есть при отсутствии метаболических сдвигов. Несмотря на это, основные закономерности и тенденции, которые наблюдались в контроле, сохранялись и усиливались в отсутствие гиппокампа: особенно четко это было выражено для динамики грелина и лептина. Однако резкая реакция на активное пищевое состояние со стороны нейропептида Y и полная утрата чувствительности тестостерона к обоим пищевым состояниям позволяют заключить, что в результате гиппокампэктомии произошло изменение в структуре связей внутри мультигормонального ансамбля.

Важно отметить, что вопреки современным представлениям о ведущей роли гиппокампа в формировании адаптивного метаболического ответа как структуры памяти [4], в нашей работе гиппокампэктомия никак не затрагивала когнитивного аспекта обучения, поскольку мыши F1 (C57BL/6×DBA/2) не только обучались, но и успешно воспроизводили сложный навык. В то же время измененный характер гормонального ответа свидетельствует о том, что гиппокамп вовлечен в отслеживание гормональных сигналов и причастен к проявлению гормональной активности согласно существующим данным [3, 13].

Таким образом, исследованный гормональный ансамбль проявил высокую чувствительность к изменению состояния пищевого гомеостаза, реакция и рисунок которого зависели от уровня проявления пищевой активности. Пищевая депривация на фоне пассивного поведения сопровождалась снижением уровня

лептина и тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), в то время как содержание нейропептида Y возросло, а реакция кортикостерона не менялась. Пищедобывательная ситуация внесла специфические изменения в рисунок гормонального профиля: большинство гормонов остались на уровне, характерном для голодного состояния, содержание грелина снизилось. В случае гиппокампаэтомии общая закономерность гормонального ответа на изменение функционального состояния сохранялась и становилась более выраженной для всех исследованных гормонов, за исключением тестостерона. Сохранение исходной динамики может указывать на то, что НРС, вероятно всего, вовлечен в систему, задающую *уровень проявления* гормонального ответа. Высказывается представление о том, что роль исследуемых гормонов в регуляции пищевого поведения, так же, как и характер их взаимодействия, нуждается в пересмотре на основе мультифакторной системной оценки, учитывающей возможность множественных эффектов.

Список литературы

1. Никольская К.А. Особенности обучения крыс в условиях свободного выбора / К.А. Никольская, Н.М. Хоничева // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1999. – Т. 49, № 3. – С. 436–445.
2. Кондашевская М.В. Когнитивные изменения у крыс Вистар при введении различных доз пирacetama / М.В. Кондашевская, К.А. Никольская // Сибирский консилиум. Новосибирск. – 2007. – Т. 61, № 6. – С. 80–81.
3. Carlinia V.P. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin / V.P. Carlinia, M.M. Varasa, Cragnolini A.B., Schiöth H.B., Scimonelli T.N., de Barioglio S.R. // Biochem. & Biophys. Research Communic. – 2004. – Vol. 313, № 3. – P. 635–641.
4. Chan K.H. Reconsideration of the role of the hippocampus in learned inhibition / Chan K.H., Morell J.R., Jarrard L.E., Davidson T.L. // Behavioural Brain Research. – 2001. – Vol. 119, № 2. – P. 111–130.
5. Davidson T.L. A role for hippocampus in the utilization of hunger signals / T.L. Davidson, L.E. Jarrard // Behav. Neural. Biol. – 1993. – Vol. 59, № 2. – P. 167–171.
6. Davidson T.L. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation / Davidson T.L., Kanoski S.E., Schier L.A., Clegg D.J., Benoit S.C. // Current Opinion in Pharmacol. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 613–616.
7. Davidson T.L. Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to energy and body weight regulation / Davidson T.L., Chan K., Jarrard L.E., Kanoski S.E., Clegg D.J., Benoit S.C. // Hippocamp. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 235–252.
8. Diano S. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance / Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., McNay E.C., da Silva I., Horvath B., Gaskin F.S., Nonaka N., Jaeger L.B., Banks W.A., Morley J.E., Pinto S., Sherwin R.S., Xu L., Yamada K.A., Sleeman M.W., Tschöp M.H., Horvath T.L. // Nat. Neurosci. – 2006. – № 9. – P. 381–388.
9. Dickinson A. Motivational control of instrumental action / A. Dickinson, B. Balleine // Current Direct. in Psychol. Scien. – 1995. – Vol. 4, № 5. – P. 162–167.
10. Figlewicz D.P. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin / D.P. Figlewicz // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – № 284. – P. R882–892.
11. Paxinos G., Franklin K. The mouse brain in stereotaxic coordinates. – San Diego, Calif.; London: Academic, 2001. – 264 p.
12. Potes C.S. Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action / Potes C.S., Turek V.F., Cole R.L., Vu C., Roland B.L., Roth J.D., Riediger T., Lutz T.A. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 2. – P. 623–631.
13. Schmelzeis M.C. The hippocampus and reward: effects of hippocampal lesions on progressive-ratio responding /

M.C. Schmelzeis, G. Mittleman // Behav. Neuros. – 1996. – Vol. 110, № 5. – P. 1049–1066.

14. Tracy A.L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity / A.L. Tracy, L.E. Jarrard, T.L. Davidson // Behav. Brain Res. – 2001. – Vol. 127, № 1–2. – P. 13–23.

15. Zhao Z. Ghrelin administration enhances neurogenesis but impairs spatial learning and memory in adult mice / Zhao Z., Liu H., Xiao K., Yu M., Cui L., Zhu Q., Zhao R., Li G.D., Zhou Y. // Neuros. – 2014. – Vol. 257, № 17. – P. 175–185.

References

1. Nikol'skaja K.A. Osobennosti obuchenija krysv v uslovijah svobodnogo vybora / K.A. Nikol'skaja, N.M. Honicheva // Zhurn. vyssh. nervn. dejat. 1999. T.49, no 3. pp. 436–445.
2. Kondashevskaja M.V. Kognitivnye izmenenija u krysv Vistar pri vvedenii razlichnyh doz piracetama / M.V. Kondashevskaja, K.A. Nikol'skaja // Sibirskij konsilium. Novosibirsk. 2007. T. 61, no 6. pp. 80–81.
3. Carlinia V.P. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin / V.P. Carlinia, M.M. Varasa, Cragnolini A.B., Schiöth H.B., Scimonelli T.N., de Barioglio S.R. // Biochem. & Biophys. Research Communic. 2004. Vol. 313, no. 3. pp. 635–641.
4. Chan K.H. Reconsideration of the role of the hippocampus in learned inhibition Chan K.H., Morell J.R., Jarrard L.E., Davidson T.L. // Behavioural Brain Research. 2001. Vol. 119, no. 2. pp. 111–130.
5. Davidson T.L. A role for hippocampus in the utilization of hunger signals / T.L. Davidson, L.E. Jarrard // Behav. Neural. Biol. 1993. Vol. 59, no. 2. pp. 167–171.
6. Davidson T.L. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation / Davidson T.L., Kanoski S.E., Schier L.A., Clegg D.J., Benoit S.C. // Current Opinion in Pharmacol. 2007. Vol. 7, no. 6. pp. 613–616.
7. Davidson T.L. Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to energy and body weight regulation / Davidson T.L., Chan K., Jarrard L.E., Kanoski S.E., Clegg D.J., Benoit S.C. // Hippocamp. 2009. Vol. 19, no. 3. pp. 235–252.
8. Diano S. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance / Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., McNay E.C., da Silva I., Horvath B., Gaskin F.S., Nonaka N., Jaeger L.B., Banks W.A., Morley J.E., Pinto S., Sherwin R.S., Xu L., Yamada K.A., Sleeman M.W., Tschöp M.H., Horvath T.L. // Nat. Neurosci. 2006. no. 9. pp. 381–388.
9. Dickinson A. Motivational control of instrumental action / A. Dickinson, B. Balleine // Current Direct. in Psychol. Scien. 1995. Vol. 4, no. 5. pp. 162–167.
10. Figlewicz D.P. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin / D.P. Figlewicz // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2003. no. 284. pp. R882–892.
11. Paxinos G., Franklin K. The mouse brain in stereotaxic coordinates. San Diego, Calif.; London: Academic, 2001. pp. 264.
12. Potes C.S. Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action / Potes C.S., Turek V.F., Cole R.L., Vu C., Roland B.L., Roth J.D., Riediger T., Lutz T.A. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010. Vol. 299, no. 2. pp. 623–631.
13. Schmelzeis M.C. The hippocampus and reward: effects of hippocampal lesions on progressive-ratio responding / M.C. Schmelzeis, G. Mittleman // Behav. Neuros. 1996. Vol. 110, no. 5. pp. 1049–1066.
14. Tracy A.L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity / A.L. Tracy, L.E. Jarrard, T.L. Davidson // Behav. Brain Res. 2001. Vol. 127, no. 1–2. pp. 13–23.
15. Zhao Z. Ghrelin administration enhances neurogenesis but impairs spatial learning and memory in adult mice / Zhao Z., Liu H., Xiao K., Yu M., Cui L., Zhu Q., Zhao R., Li G.D., Zhou Y // Neuros. 2014. Vol. 257, no. 17. pp. 175–185.

Рецензенты:

Яглова Н.В., д.м.н., заведующая лабораторией развития эндокринной системы, ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, г. Москва;

Гореликов П.Л., д.м.н., заведующий лабораторией нейроморфологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 15.05.2014.