

DOI: 10.7868/S0869813918060126

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПУТЕЙ ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА ОРЕКСИНЕРГИЧЕСКИЕ  
НЕЙРОНЫ ПЕРИФОРНИКАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГИПОТАЛАМУСА  
КРЫСЫ**

© И. Ю. Морина, А. Л. Михрина, И. В. Романова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: irinaromanova@mail.ru

С помощью конфокальной микроскопии проведен анализ двойного иммуномечения, свидетельствующий о локализации большого числа тирозингидроксилаза-иммунопозитивных отростков вокруг тел орексинергических нейронов, расположенных в перифорникальной области гипоталамуса крысы. В телах орексинергических нейронов выявлены D1-рецепторы дофамина. Высокая степень колокализации D1- и D2-рецепторов дофамина выявлена в перифорникальной области, что свидетельствует о формировании гетеродимерных D1/D2-комплексов. После внутрибрюшинного введения селективного антагониста D1-рецепторов (SCH 39166) в нейронах перифорникальной области выявлено увеличение оптической плотности cFos-белка как в орексинергических нейронах, так и в расположенных рядом ГАМК-нейронах. Полученные данные свидетельствуют о возможности влияния дофамина на орексинергические нейроны как прямым путем через D1- и D2-зависимые сигнальные пути, так и через влияние на ГАМК-нейроны.

*Ключевые слова:* мозг, орексины, гипоталамус, дофамин, D1-, D2-рецепторы дофамина, ГАМК.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 6. С. 692—700. 2018

*I. Yu. Morina, A. L. Mikhrina, I. V. Romanova. IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE WAYS OF DOPAMINE INFLUENCE ON OREXINERGIC NEURONS OF THE PERIFORNICAL HYPOTHALAMIC AREA OF RATS.* Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: irinaromanova@mail.ru.

Analysis of double immunostaining using confocal microscopy indicates the localization of a large number of tyrosine hydroxylase-immunopositive processes around the bodies of orexinergic neurons in the perifornical area of the hypothalamus in rats. In the bodies of orexinergic neurons the dopamine D1-receptors have been identified. A high degree of colocalization of D1- and D2-dopamine receptors was detected in the perifornical area, which indicates the formation of heterodimeric D1/ D2-complexes. After intraperitoneal administration of a selective D1-receptor antagonist (SCH 39166) the optical density of the cFos-protein was increased in orexinergic neurons and in adjacent GABA-neurons in perifornical area. The obtained data indicate the possibility of dopamine influence on orexinergic neurons as directly through the D1- and D2-dependent signaling pathways, and through the effect on GABA-neurons.

*Key words:* brain, orexins, hypothalamus, dopamine, D1-receptors, D2-receptors of dopamine, GABA.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 6. P. 692—700. 2018

Новые нейропептиды, открытые в мозге млекопитающих в конце прошлого века, получили название гипокретины, или орексины, так как было показано их участие в регуляции пищевого поведения и, в частности, активации аппетита [7, 14]. В настоящее время показано существование двух форм пептидов этого семейства: орексин-А и орексин-В (1 и 2 соответственно), которые образуются в одних нейронах, расположенных в перифорникальной области гипоталамуса, из общей молекулы-предшественника — пре-проорексина — после ее расщепления прокорвертазами. Действие орексинов опосредовано двумя типами G-белок-связанными мембранными рецепторами: OX1R и OX2R. При этом орексин-А может оказывать влияние на клетки-мишени через оба типа рецепторов, а орексин-В — только через OX2R [11].

Проекции орексинергических нейронов и орексиновые рецепторы выявлены во многих областях мозга, в частности в различных гипоталамических структурах (преоптической области, паравентрикулярном, супраоптическом, аркуатном ядрах), в амигдале, таламусе, гиппокампе, коре больших полушарий, в среднем мозге, что обуславливает вовлечение орексинов в контроль различных функций (нейросекретия, иммунный ответ, энергетический баланс, цикла бодрствование—сон и др.) [7, 14, 15, 17]. В среднем мозге в вентральной тегментарной области, где преимущественно расположены дофаминергические нейроны, выявлены оба типа орексиновых рецепторов [10]. Также показано активирующее влияние орексинов на дофаминергические клетки этой области [16], однако четких данных о возможности влияния дофамина на орексинергические нейроны и механизмах этих взаимодействий в известной нам литературе недостаточно.

Отростки, иммунопозитивные к тирозингидроксилазе — ферменту биосинтеза всех катехоламинов, ранее были выявлены в перифорникальной области гипоталамуса [20]. При этом было показано, что в орексинергических нейронах могут присутствовать  $\alpha$ 2-адренорецепторы, что подтверждает участие норадреналина в их регуляции. Ранее нами было показано, что моделирование дисфункций дофаминергической системы оказывает влияние на морфофункциональное состояние орексинергических нейронов [1]. Целью настоящего исследования было выяснить возможность присутствия дофаминовых рецепторов разных типов непосредственно в орексинергических, а также в окружающих их нейронах перифорникальной области гипоталамуса.

## МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на половозрелых самцах крысы линии Вистар массой 200—220 г. Все эксперименты проводили в полном соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 (2010/63/ЕЕС) и правилами, изложенными в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

В первой серии эксперимента интактных крыс ( $n = 3$ ) наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг) и подвергали транскардиальной перфузии 0.1 М фосфатным буфером и 4%-ным параформальдегидом. Во второй серии эксперимента крысам внутрибрюшинно вводили 400 мкл физиологического раствора (контрольная группа,  $n = 4$ ) или селективного антагониста D1-рецепторов дофамина (SCH 39166, TOCRIS), который разводили в физиологическом растворе (доза 0.3 мг/кг,  $n = 4$ ). Через 1 ч после инъекции животных наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг) и подвергали транскардиальной перфузии 0.1 М фосфатным буфером и 4%-ным параформальдегидом.

Исследования мозга крыс первой серии эксперимента проводили на фронтальных свободно плавающих срезах мозга из области гипоталамуса толщиной 20 мкм, полученных с помощью криостата (Leica, Германия). Фронтальные срезы мозга (16 мкм) контрольных и экспериментальных крыс второй серии эксперимента монтировали на стекла SuperFrost/plus, которые перед нанесением антител кипятили 5 мин в цитратном буфере (pH 6.0) для демаскировки антигена. Для реакций были отобраны срезы с перифорникальной областью гипоталамуса согласно атласу мозга крысы [12]. Этапы обработки материала для иммуногистохимического исследования и протокол иммуногистохимической реакции ранее были подробно описаны [2, 13].

Для реакций на свободноплавающих срезах мозга использовали смесь следующих комбинаций первичных антител: мыши к тирозингидроксилазе (Sigma, 1:1000) и кролика к орексину-А (Sigma, 1:1000); кролика к орексину-А и мыши к D1-рецепторам дофамина (Millipore, 1:100); мыши к D1-рецепторам дофамина и кролика к D2-рецепторам дофамина (Millipore, 1:200); смесь антител мыши к глутаматдекарбоксилазе-65 (Abcam, 1:1000) и глутаматдекарбоксилазе-67 (Millipore, 1:1000) и кролика к D1-рецепторам дофамина (Abcam, 1:200), мыши к глутаматдекарбоксилазе-65 и глутаматдекарбоксилазе-67 и кролика к D2-рецепторам дофамина. На срезы мозга контрольных и экспериментальных крыс, монтированные на стекла, синхронно наносили смесь антител кролика к орексину-А и овцы к cFos (Abcam, 1:100). Срезы инкубировали с первичными антителами 48 ч при 4 °С и после тщательной промывки инкубировали в смеси соответствующих вторичных антител, конъюгированных с флуоресцентными метками (Invitrogen, 1:1000): цыпленка против кролика с Alexa-488 и осла против мыши с Alexa-568; цыпленка против кролика с Alexa-488 и козы против овцы с Alexa-543. Для визуализации ядра срезы обрабатывали ядерным красителем DAPI (Sigma, 1:2000). Для проверки специфичности антител были проведены негативные контроли (реакции без первых или без вторых антител). Анализ срезов проводили с помощью конфокального микроскопа DMI6000 и лазерной установки SP5 II (Leica Microsystems, Германия) или мультифотонной установки. Использовали иммерсионный объектив х63 и лазеры с длиной волны возбуждения 488, 568 нм, а также 355 нм для DAPI. Изображения анализировали с помощью пакета программ Leica LAS AF, подготовку к демонстрации проводили с помощью программы Photoshop CS3.

Статистический анализ проведен с помощью парного *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0.05$ . Результаты представлены как среднее арифметическое оптической плотности в условных единицах (усл. ед.)  $\pm$  стандартная ошибка, а также в процентах по сравнению с уровнем контроля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ двойного иммуномечения свидетельствует о присутствии в перифорникальной области гипоталамуса большого числа ТГ-иммунопозитивных отростков, которые, в частности, расположены вокруг тел орексинергических нейронов, что свидетельствует о возможности участия катехоламинов в регуляции орексинергических нейронов. В основном тела орексинергических нейронов локализованы дорзально над форниксом. Однако небольшое их количество выявляется по ходу нигростриатного пучка, локализованного рядом с латеральной областью гипоталамуса, где расположены ТГ-иммунопозитивные отростки, так же как и в латеральной области неопределенной зоны, где выявляются тела ТГ-иммунопозитивных нейронов и отростки.

Орексин-иммунопозитивные отростки также выявляются в аркуатном ядре гипоталамуса вокруг тел ТГ-иммунопозитивных нейронов.

В перифорникальной области гипоталамуса структуры, иммунопозитивные к D1-рецепторам дофамина (D1P), широко представлены. D1P выявляются как

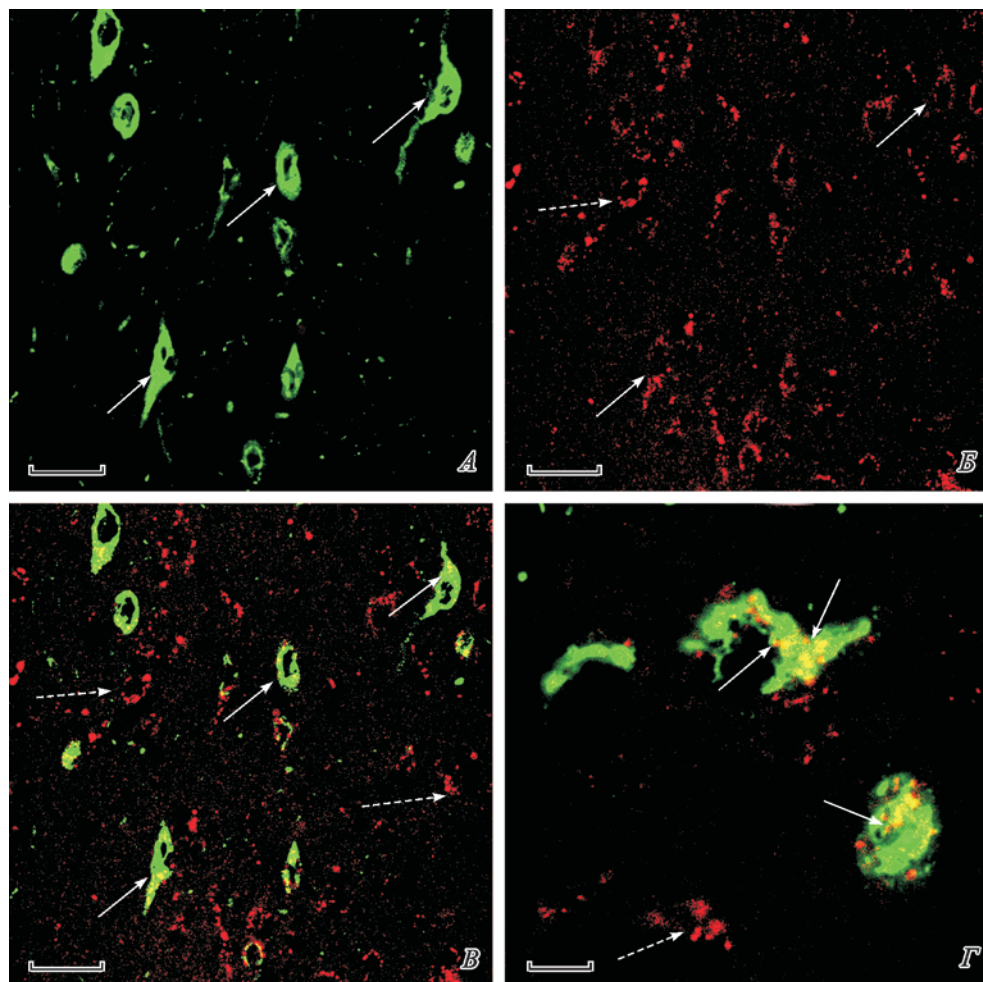


Рис. 1. Перифорникальная область гипоталамуса крысы. Двойная иммуногистохимическая реакция к орексину-А (Alexa-488) и D1-рецепторам дофамина (Alexa-568).

*Сплошные стрелки* указывают на тела орексин-А-иммунопозитивных нейронов (А), в которых выявляются D1-рецепторы дофамина (Б) и места их колокализации (В, Г); *прерывистые стрелки* — D1-рецепторы дофамина на нейронах, негативных к орексину-А. Масштаб: А—В — 25 мкм, Г — 7.5 мкм.

непосредственно в телах орексинергических нейронов, так и в телах нейронов другой эргичности (рис. 1, Б—Г), в частности иммунопозитивных к ферменту биосинтеза ГАМК — глутаматдекарбоксилазе (ГАД), который является общепризнанным маркером ГАМК-нейронов.

Анализ иммуногистохимической реакции в области наибольшей локализации орексинергических нейронов, проведенный на последовательных срезах мозга, свидетельствует о присутствии здесь большого числа тел нейронов, которые дают положительную реакцию к D2-рецепторам дофамина (D2P). По форме, размеру и количеству тел нейронов эти D2P-иммунопозитивные нейроны похожи на орексинергические (рис. 2, А, В, Г), однако отсутствие адекватных комбинаций антител (мы располагали только кроличьими первичными антителами к орексину и к D2P) не позволяет выявить D2P непосредственно в орексинергических нейронах. При этом только небольшое число D2P-иммунопозитивных нейронов

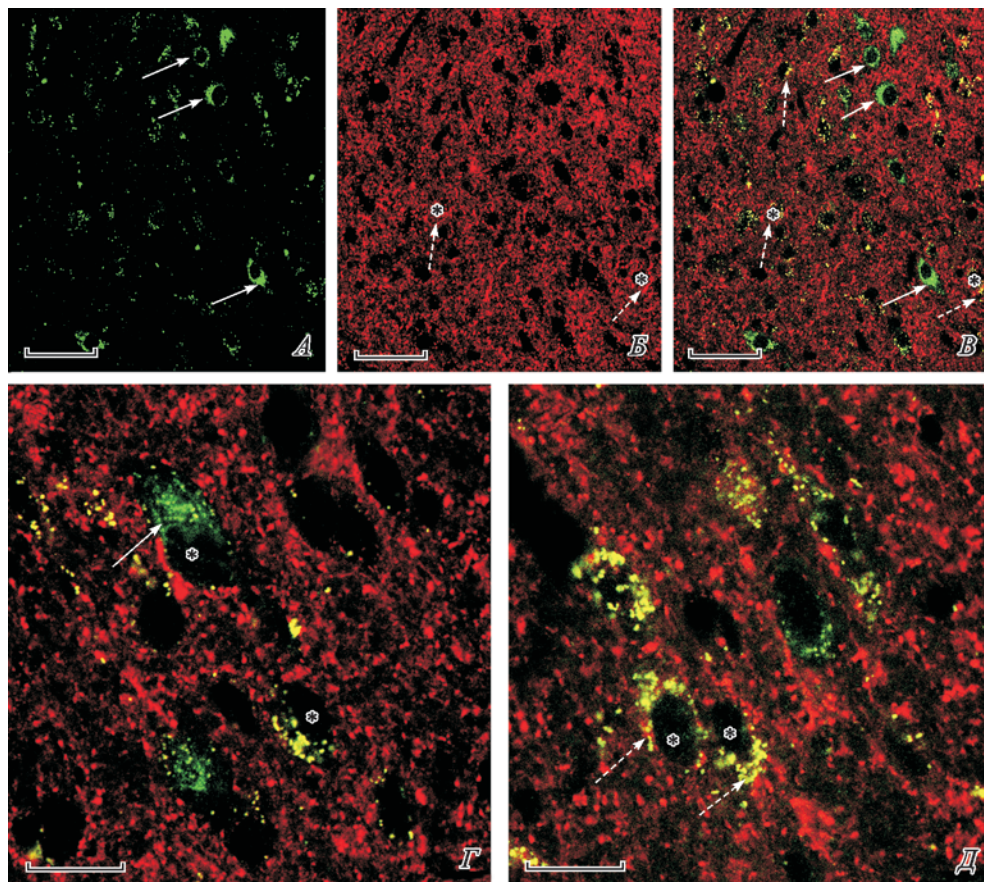


Рис. 2. Перифорникальная область гипоталамуса крысы. Двойная иммуногистохимическая реакция к D2-рецепторам дофамина (Alexa-488) и глутаматдекарбоксилазе-65 и 67 (Alexa-568) — маркерам ГАМК-нейронов.

*Сплошные стрелки* указывают на тела D2-рецептор-иммунопозитивных нейронов (А, В, Г), которые не колокализованы с глутаматдекарбоксилазой; *прерывистые стрелки* — тела ГАМК-нейронов, в которых выявляются D2-рецепторы дофамина (В, В, Д). *Звездочкой* обозначено место ядра ГАМК-нейронов. Масштаб: 50 мкм (А—В), 20 мкм (Г, Д).

дает положительную реакцию и к глутаматдекарбоксилазе (рис. 2, В—Д). Полученные данные свидетельствуют, что большинство D2P-иммунопозитивных нейронов может являться орексинергическими, причем количество D2P в них несколько больше, чем D1P.

Анализ двойной иммуногистохимической реакция в области наибольшей локализации орексинергических нейронов свидетельствует о высокой степени колокализации D1P и D2P (рис. 3), что подтверждает наше предположение о присутствии обоих типов рецепторов в одних нейронах, в частности в орексинергических.

Анализ двойной иммуногистохимической реакции в перифорникальной области гипоталамуса у контрольных крыс свидетельствует о присутствии cFos-белка как в орексинергических нейронах, так и в нейронах другой эргичности (рис. 4, А—В). Количественный анализ показал, что интенсивность свечения cFos в орексинергических нейронах составляет  $2.12 \pm 0.25$  усл. ед. и не отличается от таковой в нейронах другой эргичности ( $2.15 \pm 0.35$  усл. ед.).

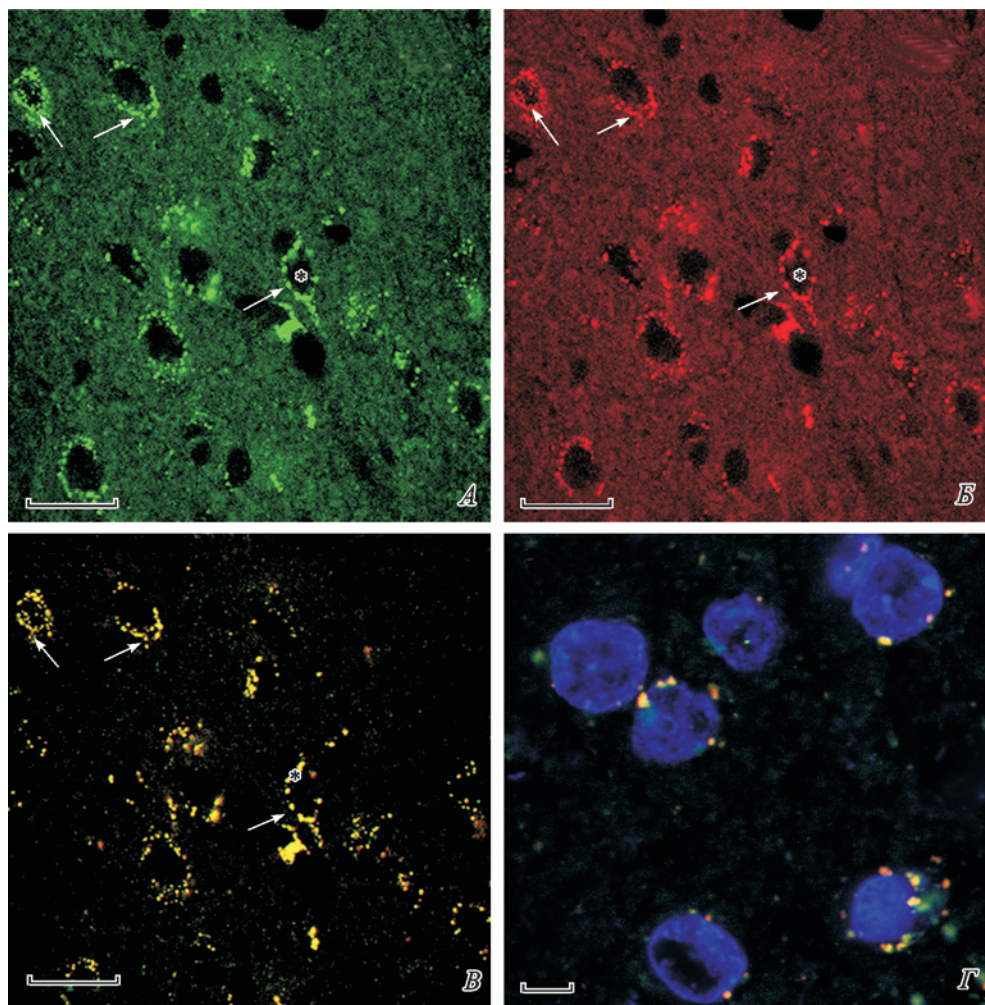


Рис. 3. Перифорникальная область гипоталамуса крысы. Двойная иммуногистохимическая реакция к D2- (Алеха-488, А) и D1-рецепторам дофамина (Алеха-568, В) и их совмещение (В, Г).

Сплошные стрелки указывают на тела нейронов, иммунопозитивных к D2-рецепторам (А), D1-рецепторам (В), их колокализацию (В, Г). Звездочками обозначено место локализации ядра, которое окрашено синим цветом (DAPI, Г). Масштаб: 20 мкм (А—В), 5 мкм (Г).

После введения антагониста D1Р выявлено увеличение интенсивности свечения сFos-белка на 240 % в орексинергических нейронах ( $5.18 \pm 0.45$  усл. ед.,  $p < 0.05$ ), на 248 % — в нейронах другой эргичности ( $5.34 \pm 0.55$  усл. ед.,  $p < 0.05$ ; рис. 4, Г—Е).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тирозингидроксилаза (ТГ) — первый фермент биосинтеза катехоламинов широко используется как маркер катехоламинергических нейронов. Ранее в перифорникальной области гипоталамуса были выявлены ТГ-иммунопозитивные отростки, которые могут принадлежать как дофаминергическим, так и норадренер-

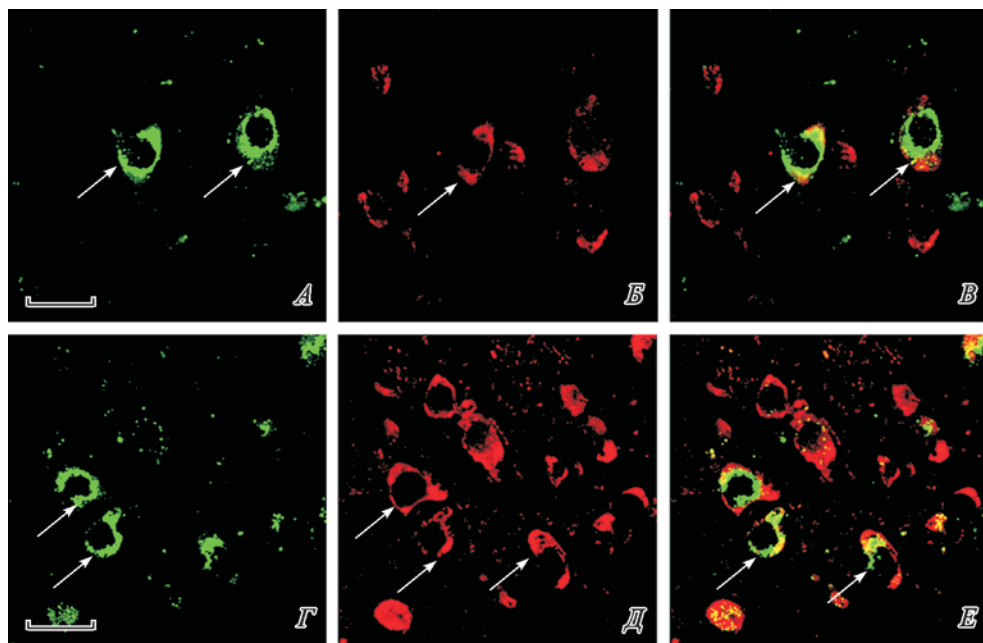


Рис. 4. Перифорникальная область гипоталамуса крысы. Двойная иммуногистохимическая реакция к орексину-А (А, Г; Alexa-488), cFos (Б, Д; Alexa-543) и их совмещение (В, Е) в нейронах в контроле (А—В) и через 1 ч после интраперитонеального введения селективного антагониста D1-рецепторов дофамина (SCH 39166).

Стрелки указывают на тела орексин-А-иммунопозитивных нейронов, которые также являются cFos-иммунопозитивными. Масштаб: 20 мкм.

гическим и адренергическим нейронам. Значение этих отростков связывали с возбуждением  $\alpha 2$ -адренорецепторов и соответственно с возможностью влияния прежде всего норадреналина, но не с дофамином [20]. Показано, что  $\alpha 2$ -адренорецепторы являются ауторецепторами. Они локализованы на пресинаптической мембране и тормозят выброс норадреналина, что оказывает защитный эффект на клетку-мишень от чрезмерного его выброса.

Известно, что ТГ-иммунопозитивные отростки nigростриатного тракта являются отростками дофаминергических нейронов, расположенных в черной субстанции и вентральной тегментарной области. ТГ-иммунопозитивные нейроны неопределенной зоны и аркуатного ядра гипоталамуса также являются дофаминергическими нейронами [5]. Присутствие здесь орексинергических структур, по-видимому, свидетельствует о тесных структурно-функциональных взаимоотношениях орексинергических и дофаминергических нейронов мозга.

Полученные нами результаты демонстрируют экспрессию D1-рецепторов дофамина в орексинергических нейронах, что является первым доказательством возможности прямого влияния дофамина на эти нейроны через D1-сопряженные сигнальные пути, которые, как известно, связаны с активацией цАМФ [6]. Общеизвестно, что ГАМК является главным тормозным нейротрансмиттером мозга.

Биосинтез ГАМК зависит от работы двух ферментов глутаматдекарбоксилазы-65 и 67, которые кодируются различными генами [9]. Первый фермент преимущественно локализован в телах нейронов, второй — в отростках. Поэтому в работе мы использовали смесь антител к обоим ферментам, чтобы маркировать тело и отростки ГАМК-нейронов. Локализация ГАМК-нейронов в перифорни-

кальной области и наблюдаемое нами большое число их отростков вокруг тел орексинергических нейронов также свидетельствует о тесных структурных и функциональных взаимодействиях, которые, по-видимому, проявляются в тормозном эффекте ГАМК на орексинергические нейроны. Экспрессия же D1-рецепторов дофамина в ГАМК-нейронах в исследованной области свидетельствует о существовании и опосредованного влияния дофамина на орексинергические нейроны через модулирование их взаимодействий с ГАМК-нейронами. Экспрессия D1-рецепторов в ГАМКергических нейронах показана в других областях мозга (ретикулярная часть черной субстанции, стриатум и др.). В данном случае можно предположить, что активация через D1-рецептор зависимых сигнальных путей орексинергических нейронов и одновременная активация синтеза ГАМК, в результате чего будет усиливаться тормозный эффект, необходимы для поддержания определенной функциональной стабильности.

Ген, кодирующий белок cFos, относится к генам раннего реагирования. Его активация в нейронах связана с адекватной реакцией нейронов на предлагаемое воздействие. Мы полагаем, что в нашем эксперименте после введения селективного антагониста D1-рецепторов дофамина блокада последних должна вызвать реакцию в нейронах, функционирование которых зависит от D1-связанных сигнальных каскадов. Ранее была показана эффективность использованной дозы SCH 39166 [19], поэтому увеличение уровня белка cFos в орексинергических нейронах свидетельствует о функциональном значении для них D1-связанных сигнальных путей.

D2-рецепторы дофамина, как известно, являются тормозными рецепторами, которые вовлечены в инактивацию цАМФ [6]. В дофаминергических нейронах D2-рецепторы выполняют функцию ауторецепторов и регулируют выведение дофамина из терминалей. Полученные нами данные, с одной стороны, только косвенно свидетельствуют о присутствии D2-рецепторов в орексинергических нейронах, а с другой стороны, их значительная колокализация с D1-рецепторами, которые выявлены в орексинергических нейронах, свидетельствует об образовании гетеродимерных комплексов и присутствии обоих типов рецепторов в орексинергических нейронах. Аналогичная картина наблюдалась нами для нейронов, образующих проопиомеланокартин [3] и нейропептид Y [4] в аркуатных ядрах гипоталамуса крысы.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о возможности как прямого влияния дофамина на различные нейроны гипоталамуса, контролирующее пищевое поведение и энергетический баланс, через D1- и D2-зависимые сигнальные пути, так и опосредованно через ГАМК-нейроны.

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП ИЭФБ РАН на средства государственного бюджета по госзаданию № АААА-А18-118012290372-0.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Морина И. Ю., Михрина А. Л. Участие катехоламинов в регуляции орексинергических нейронов мозга млекопитающих. Мед. академ. журн. 17 (4). 2017.
- [2] Романова И. В. Морфофункциональное взаимодействие CART-пептида и дофаминергических нейронов мозга. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 49 (1) : 78—84. 2013.
- [3] Романова И. В., Михрина А. Л., Шпаков А. О. Локализация дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типов на телах ПОМК-экспрессирующих нейронов аркуатного ядра гипоталамуса мышей и крыс. Доклады АН. 472 (5) : 608—611. 2017.
- [4] Романова И. В., Михрина А. Л., Шпаков А. О. Иммуногистохимические доказательства локализации дофаминовых рецепторов на экспрессирующих нейропептид Y нейронах в аркуатных ядрах крыс. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 54 (3) : 220—222. 2018.
- [5] Угрюмов М. В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. М. Наука. 1999.



- [6] *Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R.* The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 63 (1) : 182—217. 2011.
- [7] *De Lecea L., Kilduff T. S., Peyron C., Gao X., Foye P. E., Danielson P. E., Fukuhara C., Battenberg E. L., Gautvik V. T., Bartlett F. S., 2nd, Frankel W. N., van den Pol A. N., Bloom F. E., Gautvik K. M., Sutcliffe J. G.* The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95: 322—327. 1998.
- [8] *Ito N., Yabe T., Gamo Y., Nagai T., Oikawa T., Yamada H., Hanawa T.* I. c. v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience.* 157 (4) : 720—732. 2008.
- [9] *Kaufman D. L., Houser C. R., Tobin A. J.* Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *J. Neurochem.* 56 : 720—723. 1991.
- [10] *Marcus J., Aschkenasi C., Lee C. E., Chemelli R. M., Saper C. B., Yanagisawa M., Elmquist J. K.* Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in rat brain. *J. Compar. Neurol.* 435 (1) : 6—25. 2001.
- [11] *Ohno K., Sakurai T.* Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol.* 29 (1) : 70—87. 2008.
- [12] *Paxinos G., Watson Ch.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Fourth Edition. International Standard Book Number: 0-12-547617-5. San Diego, California, USA. Acad. Press. 1998.
- [13] *Romanova I. V., Derkach K. V., Mikhrina A. L., Sukhov I. B., Mikhailova E. V., Shpakov A. O.* The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC neurons of normal and obese rodents. *Neurochem. Res.* ISSN: 0364-3190. DOI: 10.1007/s11064-018-2485-z. 2018.
- [14] *Sakurai T.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 92 : 573—585. 1998.
- [15] *Sakurai T.* Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 9 : 231—241. 2005.
- [16] *Sakurai T.* The role of orexin in motivated behaviours. *Nat. Rev. Neurosci.* 15 (11) : 719—731. 2014.
- [17] *Samson W. K., Resch Z. T.* The hypocretin/orexin story. *Trends Endocrinol. Metab.* 11 (7) : 257—262. 2000.
- [18] *Spinazzi R., Andreis P. G., Rossi G. P., Nussdorfer G. G.* Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacol. Rev.* 58 : 46—57. 2006.
- [19] *Terry P., Katz J. L.* A comparison of the effects of the D1 receptor antagonists SCH 23390 and SCH 39166 on suppression of feeding behavior by the D1 agonist SKF38393. *Psychopharmacology.* 113 (3—4) : 328—333. 1994.
- [20] *Yamanaka A., Muraki Y., Ichiki K., Tsujino N., Kilduff T. S., Goto K., Sakurai T.* Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J. Neurophysiol.* 96 : 284—298. 2006.
- [21] *Zhao X., Zhang R. X., Tang S., Ren Y., Yang W., Lin X., Tang J.* Orexin-A-induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis. *Peptide.* 54 : 140—147. 2014.

Поступила 10 IV 2018