

УДК 612.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630268>

Коррекция компульсивного переедания у крыс, переживших материнскую депривацию в раннем возрасте, с помощью нового антагониста OX1-рецепторов

А.А. Лебедев^{1,3}, С.С. Пюрвеев^{1,2}, Н.Д. Надбитова¹, Е.Р. Бычков¹,
В.В. Лукашкова¹, В.А. Лебедев^{1,3}, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, Санкт-Петербург Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Приступообразное (компульсивное) переедание (compulsive overeating, bulimia nervosa, binge eating disorder) лежит в основе нарушений пищевого поведения, включено в МКБ-11 и DSM-5 как проявление нехимической формы зависимости. Это поведенческое расстройство импульсивности и компульсивности. Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ.

Цель — изучение действия антагониста OX1-рецепторов анорекса на компульсивное переедание у животных в модели материнской депривации.

Материалы и методы. Половозрелые крысы-самцы, которых после рождения со 2-го по 12-й день на 3 ч отлучали от матери, получали каждый третий день 1 ч диету с высоким содержанием углеводов в течение 45 дней. При этом высококалорийную пищу за 15 мин до кормления помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. Антагонист рецепторов орексина анорекс вводили интраназально 7 дней в дозе 1 мкг/1 мкл, 20 мкл.

Результаты. Прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. У половозрелых животных, переживших депривацию от матери в раннем онтогенезе, наблюдали усиление выраженности признаков компульсивного переедания высокоуглеводной пищи в нашей модели относительно контрольной группы ($p < 0,001$). При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось. Интраназальное введение антагониста OX1-рецепторов анорекса снижало проявления компульсивного переедания у крыс после отлучения от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения антагониста орексина, так и после его введения.

Заключение. Полученные в ходе работы данные предполагают новые пути изучения и синтеза средств пептидной природы на основе орексина и его антагонистов для коррекции компульсивного переедания, вызванного хроническим стрессом в онтогенезе.

Ключевые слова: компульсивное переедание; материнское пренебрежение; анорекс; орексин.

Как цитировать

Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Бычков Е.Р., Лукашкова В.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Коррекция компульсивного переедания у крыс, переживших материнскую депривацию в раннем возрасте, с помощью нового антагониста OX1-рецепторов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 2. С. 155–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630268>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630268>

Correction of compulsive overeating in rats after maternal deprivation in early age using a new antagonist of OX1 receptors

Andrei A. Lebedev^{1,3}, Sarnig S. Pyurveev^{1,2}, Natalia D. Nadbitova¹, Eugenii R. Bychkov¹, Valeriya V. Lukashkova¹, Viktor A. Lebedev^{1,3}, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg University of Management, Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Compulsive overeating (bulimia nervosa, binge eating disorder) is the basis of eating disorders and is included in ICD-11 and DSM-5 as a manifestation of nonchemical addiction and a behavioral disorder of impulsivity and compulsivity. Obesity and eating disorders are characterized by compulsive food consumption, similar to compulsive drug use in substance use disorders.

AIM: To evaluate the effect of the OX1 receptor antagonist anthorex on compulsive overeating in animals in a maternal deprivation model.

MATERIALS AND METHODS: Sexually mature male rats, which were separated from their mother for 3 h after birth from days 2 to 12, were fed a high-carbohydrate diet every third day for 1 h for 45 days. High-calorie food was placed within 5 cm of reach with visual contact 15 minutes before feeding. Anthorex was administered intranasally for 7 days at a dose of 1 µg/1 µl, 20 µl.

RESULTS: Intermittent consumption of high-calorie foods caused compulsive overeating in rats. Sexually mature animals that experienced deprivation from their mother in early ontogenesis showed increased compulsive overeating of high-carbohydrate foods relative to the controls ($p < 0.001$). Moreover, the consumption of standard briquetted feed did not change. Intranasal administration of anthorex reduced the manifestations of compulsive overeating in rats after weaning under conditions of intermittent consumption of high-calorie food compared to the control group ($p < 0.05$). Consumption of standard food did not differ relative to the control group, before and after the administration of the orexin antagonist.

CONCLUSIONS: The study reveals new methods of studying and synthesizing peptide drugs based on orexin and its antagonists for the correction of compulsive overeating caused by chronic stress in ontogenesis.

Keywords: compulsive overeating; maternal deprivation; anthorex; orexin.

To cite this article

Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, Bychkov ER, Lukashkova VV, Lebedev VA, Shabanov PD. Correction of compulsive overeating in rats after maternal deprivation in early age using a new antagonist of OX1 receptors. *Psychopharmacology and biological narcoLOGY*. 2024;15(2):155–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630268>

Received: 10.03.2024

Accepted: 02.04.2024

Published online: 12.04.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [1]. Компульсивное пищевое поведение сложно и многогранно: переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния считается ключевым элементом компульсивного питания [1], что подтверждается данными как доклинических, так и клинических исследований [2, 3]. Считается, что переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния вызвано двумя процессами: снижением чувствительности к вознаграждению и возникновением негативного аффекта [4].

Предполагают, что, подобно употреблению наркотиков, потребление вкусной пищи приводит к повторной стимуляции и в итоге к десенситизации рецепторов мезолимбической дофаминовой системы, основного субстрата вознаграждения и подкрепления [5–7]. Следовательно, продолжающееся переедание может отражать необходимость реактивации гипофункциональной схемы вознаграждения. При этом механизм компульсивного переедания заключается в изменении обмена ряда нейромедиаторных систем, в частности, дофамина, серотонина, норадреналина, опиоидов и также гормонов стресса [9]. В моделях ожирения и переедания на животных наблюдали снижение передачи сигналов дофаминовой системы, более низкий оборот дофамина и сниженную активность транспортера дофамина (DAT), который регулирует синаптические концентрации дофамина посредством обратного захвата [8].

Гипоталамические нейропептиды орексина А и В участвуют в регуляции цикла сон – бодрствование, пищевом поведении и механизмах вознаграждения. Орексины синтезируются в латеральном гипоталамусе и взаимодействуют с нейронами через G-протеин-ассоциированные орексиновые рецепторы 1-го и 2-го типов [10]. OX1-рецептор участвует в реакциях эмоционального поведения и избегания, тогда как OX2-рецептор регулирует циркадный суточный ритм [4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [6, 12]. Мишенями действия орексина в головном мозге являются гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [11].

Действие хронических и острых стрессов в онтогенезе приводит к значительным постстрессорным расстройствам [13]. Социальная депривация, материнское пренебрежение, физическое и сексуальное насилие в детстве связаны с отдаленными расстройствами эмоционального поведения и нарушением мотивации [14]. В результате развивается депрессия, повышается уровень тревожности и возникает злоупотребление алкоголем и наркотиками [15]. Отлучение от матери в раннем онтогенезе

вызывает у животных стойкие нарушения эмоциональных реакций и формирование зависимости от психоактивных средств [16].

В настоящее время ощущается явный недостаток научных работ, посвященных участию системы орексина в пищевой зависимости, не изучены и механизмы влияния рецепторов орексина на системы подкрепления и эмоционального поведения при стрессорных воздействиях среды. Анторекс — рекомбинантный пептидный аналог орексина с молекулярной массой 6,5 кДа — разработан в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Анторекс представляет собой инновационное соединение, созданное на основе генно-инженерного белка — антагониста орексина А. Анторекс направлен на блокаду OXR1-рецепторов на дофаминергических терминалях и снижение поведенческих проявлений зависимости и сопутствующие элементы эмоциональной дисфории [17].

Цель — изучение действия нового антагониста OX1-рецепторов на компульсивное переедание у животных в модели материнской депривации.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на 29 самцах и 4 самках крыс линии Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света в режиме 08:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °С. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника прошли 2-недельный карантин в соответствующем блоке вивария. Самок крыс линии Вистар содержали в пластиковых клетках (40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности (нулевой день). После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 20 ± 2 дня. Животные были разделены на группы: группа 1 — нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю; группа 2 МД — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю.

Модель отлучения от матери. Крысят со 2-й по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен. После материнской депривации и молочного

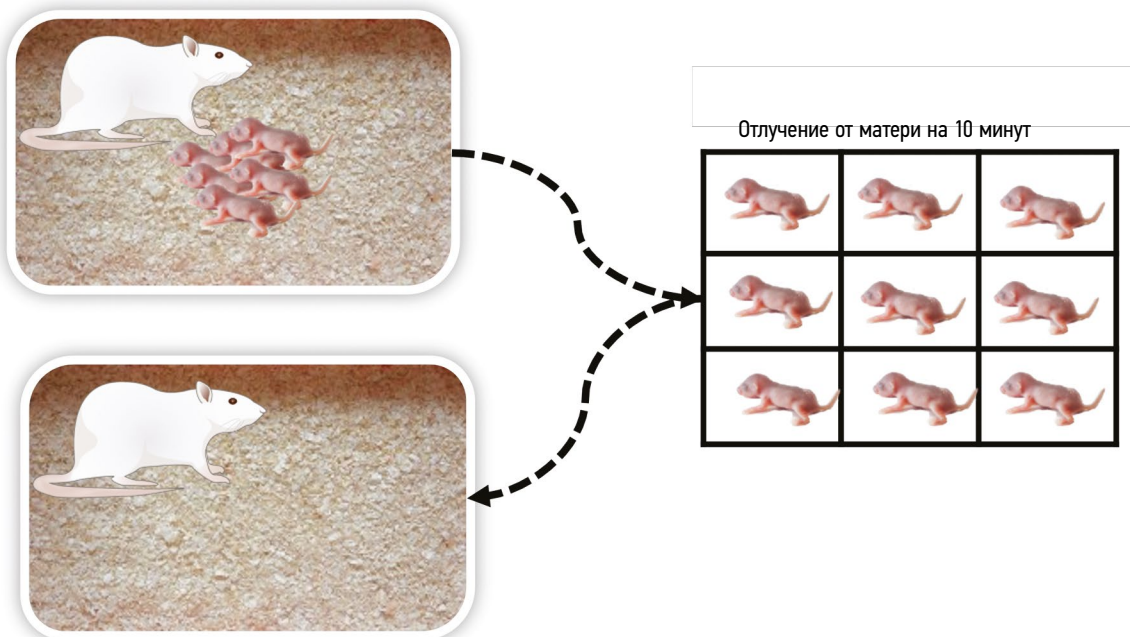


Рис. 1. Сеанс 3-часового отделения от матери: крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 3-й постродовой день
Fig. 1. Three-hour separation from the mother: rat pups in individual plastic cups on postnatal day 3

вскармливания крысят выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней весом 200–250 г.

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи. Животные экспериментальной группы получали в течение часа доступ к диете с высоким содержанием углеводов каждый третий день. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой смесь, приготовленную из шоколадной пасты Nutella (Ferrero, Alba, Турин, Италия), измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в соотношении: 52 % Nutella, 33 % пищевых гранул и 15 % воды. Калорийность рациона составляла 3,63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм для крыс помещали внутри контейнера с металлической сеткой, который подвешивали на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь с пастой Nutella подавали в чашке; ручка чашки была вставлена в металлическую стенку клетки. За 15 мин до подачи кормушки с шоколадной пастой ее располагали в 5 см досягаемости от животных и при полном визуальном контакте. В течение 15 мин чашка, содержащая шоколадную пасту, находилась внутри контейнера с металлической сеткой, которая была подвешена на передней стенке клетки. Животное могло видеть пасту, а также ощущать ее запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла ее достать. Эта манипуляция вызывала повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови [18].

Через 15 мин чашку помещали в клетку крыс, чтобы паста стала для них доступна. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали ее еще в течение 30 дней. Регистрировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за час доступа. Вес животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

В отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» с помощью генно-инженерного метода был синтезирован анторекс, пептидный аналог антагониста орексина [17]. На 6-й неделе эксперимента вводили анторекс интраназально в дозе 1 мкг/1 мкл, 20 мкл, в течение 7 дней.

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prism v.6. Все данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного корма было установлено, что среднее потребление за 10 дней тестирования в группе 2 МД

не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 1 (рис. 2), поведение в этой группе не отличалось от контрольной (интактной) группы 1 и после введения анторекса.

При изучении влияния материнской депривации на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2МД увеличивалось ($p < 0,001$) относительно контрольной (интактной) группы 1 (рис. 3). При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного гранулированного корма отмечено, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2МД не изменялось относительно контрольной (интактной) группы, суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2МД не отличалось относительно контрольной (интактной) группы и при потреблении высококалорийной пищи (выдаче шоколада 3 раза в неделю) после введения анторекса. При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного гранулированного корма выявлено, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2МД не отличалось от этого показателя в контрольной (интактной) группе 1.

В настоящем исследовании применяли метод выработки переедания высококалорийной пищи. Нами продемонстрировано, что модель материнской депривации увеличивает проявления переедания. Стресс отнятия от матери у грызунов является моделью материнской депривации у человека. Исследование отдаленных эффектов ранней материнской депривации на животных свидетельствует о значительных проявлениях стрессорного воздействия на развитие компульсивного переедания [1].

В наших исследованиях эпизоды компульсивного переедания возникали в результате прерывистого питания высококалорийной пищи. Это можно объяснить также и ожиданием животного пищевого подкрепления в течение 15 мин, но при зрительном контакте с пищей, что согласуется с другими исследованиями [12].

Моделирование клинических проявлений компульсивного переедания на животных предоставляет ряд данных для понимания механизмов пищевого поведения. Например, участие гормональных и медиаторных механизмов в формировании положительных эмоциональных состояний при компульсивном переедании. В эти процессы вовлечены дофаминовая и серотониновая системы, а также пептиды головного мозга [12]. В настоящем исследовании на примере орексина показано, что в механизмы компульсивного переедания вовлечена и система орексигенных пептидов. Орексин в первую очередь действует на систему регуляции метаболического питания в гипоталамусе, где он образуется, и активирует пищевое поведение. Роль орексина в экстрагипоталамических отделах мозга заключается в его действии на высшие функции мозга, подкрепление и мотивацию, страх и депрессию [13].

Сочетание периодического ограничения в питании и стрессового воздействия пищи заметно увеличивало

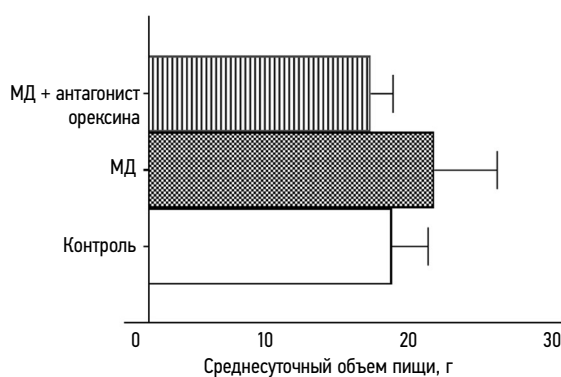


Рис. 2. Влияние материнской депривации (МД) на потребление стандартного корма при выдаче шоколада 3 раза в неделю

Fig. 2. Effect of maternal deprivation on the consumption of standard feed when giving chocolate three times a week

потребление высокоуглеводной пищи [19]. Двдцатичасовой иммобилизационный стресс снижал предпочтение сахарозы у взрослых самцов и самок мышей C57BL/6. Мыши, получавшие антагонист YNT-185 рецептора орексина 2-го типа (OX2R) до стрессирования, проявляли меньшую ангедонию по сравнению с мышами, получавшими изотонический раствор натрия хлорида. В течение первых 24 ч передача сигналов орексина снижалась и затем восстанавливалась. При анализе колокализации рецепторов в мезокортиколимбических областях мозга выявлена повышенная колокализация CB1R-OX1R после курсового введения YNT-185 [20].

Селективный антагонист OX1, GSK1059865 (10 или 30 мг/кг), и неселективный антагонист рецепторов OX1/OX2, SB-649868 (3 мг/кг), уменьшали переедание у крыс, подвергшихся стрессу [21]. Селективный антагонист OX2, JNJ-10397049 (1 или 3 мг/кг), не был эффективным при действии на потребление высокоуглеводной пищи

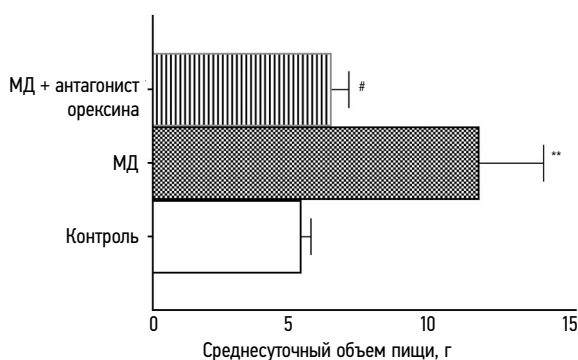


Рис. 3. Влияние материнской депривации (МД) на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю. Показано среднее суточное потребление. ** — $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных; # — $p < 0,05$ относительно группы животных, переживших материнскую депривацию

Fig. 3. Effect of maternal deprivation on the consumption of high-calorie food when giving chocolate three times a week. The average daily intake is shown. ** — $p < 0.001$ relative to the control (intact) group of animals; # — $p < 0.05$ relative to the group of animals that survived maternal deprivation

[21]. Напротив, селективный антагонист OX1, SB-334867 (5 мг/кг), снижал потребление только во время первого эпизода переедания. В то же время не был эффективен для предотвращения длительных периодов переедания у мышей [22]. Введение SB-334867 (500 нг/0,3 мкл) в скорлупу прилежащего ядра не уменьшало переедания у крыс-самцов с высокой или низкой импульсивностью [23]. Препараты пептидной природы играют важную роль в регуляции физиологических функций организма центральной нервной системой [24]. Установлена модуляция активности моноаминергических систем мозга посредством блокады орексиновых рецепторов в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимуляторов [25].

Мишенями действия орексина при стрессе служат нейроны гипоталамуса, синтезирующие кортикотропин-рилизинг-гормон [12], а также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, безымянную субстанцию, центральное ядро миндалины и прилежащее ядро [22]. Структуры расширенной миндалины образуют функциональную систему для реализации подкрепляющих эффектов психотропных средств. Антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона в этих структурах уменьшают эффекты наркогенов [22].

Таким образом, интраназальное введение антагониста рецепторов орексина анорекса уменьшает проявления компульсивного переедания у крыс после отнятия от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи, что предполагает новые подходы к изучению и синтезу антагонистов рецепторов орексина для коррекции нарушений пищевого поведения, вызванного психогенными стрессами в раннем онтогенезе. В исследованиях показано, что стресс отнятия от матери в раннем онтогенезе усиливает проявления элементов компульсивного переедания у взрослых крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 3. С. 255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
2. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга // *Вопросы наркологии*. 2022. № 11–12. С. 44–66. EDN: SSLSSZ
3. Cottone P., Sabino V., Roberto M., et al. CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating // *PNAS USA*. 2009. Vol. 106, N 47. P. 20016–20020. doi: 10.1073/pnas.0908789106

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. А.А. Лебедев, С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова, Е.Р. Бычков, В.В. Лукашкова, В.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. A.A. Lebedev, S.S. Puryveev, N.D. Nadbitova, E.R. Bychkov, V.V. Lukashkova, V.A. Lebedev — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — general concept discussion.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

4. Moore C.F., Sabino V., Koob G.F., Cottone P. Neuroscience of compulsive eating behavior // *Front Neurosci*. 2017. Vol. 11. ID 469. doi: 10.3389/fnins.2017.00469
5. Puryveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A., et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation // *J Evol Biochem Physiol*. 2022. Vol. 58, N 5. P. 1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295
6. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 1. С. 69–78. EDN: GJBUYN doi: 10.17816/RCF21169-78

7. Moore C.F., Panciera J.I., Sabino V., Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018. Vol. 373, N 1742. ID 24. doi: 10.1098/rstb.2017.0024
8. Geiger B.M., Haburcak M., Avena N.M., et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity // *Neurosci*. 2009. Vol. 159, N 4. P. 1193–1199. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.007
9. Nathan P., Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009. Vol. 12, N 7. P. 995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x
10. Aston-Jones G., Smith R.J., Sartor H., et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction // *Brain Res*. 2010. Vol. 1314. P. 74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106
11. Arendt D.H., Hassell J., Li H., et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala // *Psychoneuroendocrinol*. 2014. Vol. 40. P. 17–26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.010
12. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S., et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // *Res Results Pharmacol*. 2020. Vol. 6, N 2. P. 81–91. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.52180
13. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis // *J Evol Biochem Physiol*. 2023. Vol. 59, N 4. P. 1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316
14. Tata D.A. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function // *Hell J Psychol*. 2012. Vol. 9, N 1. P. 84–101.
15. Naqavi M.R., Mohammadi M., Salari V., Nakhaee N. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age // *Addict Health*. 2011. Vol. 3, N 3-4. P. 92–98.
16. Moffett M.C., Vicentic A., Kozel M., et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats // *Biochem Pharmacol*. 2007. Vol. 73, N 3. P. 321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.003
17. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 1. С. 69–79. EDN: LPJPUJ doi: 10.17816/phbn321624
18. Rossi M.A., Stuber G.D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding // *Cell Metab*. 2018. Vol. 27, N 1. P. 42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021
19. Cifani C., Polidori C., Melotto S., et al. A preclinical model of binge eating elicited by yo-yo dieting and stressful exposure to food: effect of sibutramine, fluoxetine, topiramate, and midazolam // *Psychopharmacol (Berl)*. 2009. Vol. 204, N 1. P. 113–125. doi: 10.1007/s00213-008-1442-y
20. Kim H.J.J., Zagzoog A., Ceni C., et al. Dual cannabinoid and orexin regulation of anhedonic behaviour caused by prolonged restraint stress // *Brain Sci*. 2023. Vol. 13, N 2. ID 314. doi: 10.3390/brainsci13020314
21. Piccoli L., Micioni Di Bonaventura M.V., Cifani C., et al. Role of orexin-1 receptor mechanisms on compulsive food consumption in a model of binge eating in female rats // *Neuropsychopharmacol*. 2012. Vol. 37, N 9. P. 1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48
22. Valdivia S., Cornejo M.P., Reynaldo M., et al. Escalation in high fat intake in a binge eating model differentially engages dopamine neurons of the ventral tegmental area and requires ghrelin signaling // *Psychoneuroendocrinol*. 2015. Vol. 60. P. 206–216. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.018
23. Schuller J., Koch M. Investigating a role of orexin and 'cocaine- and amphetamine-regulated transcript' in the nucleus accumbens shell in binge eating of male rats and the relationship with impulsivity // *Physiol Behav*. 2022. Vol. 257. ID 114000. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.114000
24. Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Елистратов А.А. Сравнительное изучение метеoadаптогенных свойств пептидных и не-пептидных препаратов у добровольцев // *Медицинский академический журнал*. 2007. Т. 7, № 2. С. 42–48. EDN: IAKGDR
25. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 1. С. 48–62. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621

REFERENCES

1. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
2. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sekste EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing GHSR1A expression in cerebral structures. *Journal of addiction problems*. 2022;(11-12):44–66. EDN: SSLSSZ
3. Cottone P, Sabino V, Roberto M, et al. CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *PNAS USA*. 2009;106(47):20016–20020. doi: 10.1073/pnas.0908789106
4. Moore CF, Sabino V, Koob GF, Cottone P. Neuroscience of compulsive eating behavior. *Front Neurosci*. 2017;11:469. doi: 10.3389/fnins.2017.00469
5. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(5):1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295
6. Pyurveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. EDN: GJBUYN doi: 10.17816/RCF21169-78
7. Moore CF, Panciera JI, Sabino V, Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1742):24. doi: 10.1098/rstb.2017.0024
8. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neurosci*. 2009;159(4):1193–1199. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.007

9. Nathan P, Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x
10. Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor H, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res*. 2010;1314:74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106
11. Arendt DH, Hassell J, Li H, et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinol*. 2014;40:17–26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.010
12. Lebedev AA, Bessolova YN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res Results Pharmacol*. 2020;6(2):81–91. doi: 10.3897/rpharmacology.6.52180
13. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316
14. Tata DA. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function. *Hell J Psychol*. 2012;9(1):84–101.
15. Naqavi MR, Mohammadi M, Salari V, Nakhaee N. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age. *Addict Health*. 2011;3(3-4):92–98.
16. Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(3):321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.003
17. Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, et al. A new ghrelin receptor antagonist agrelox participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology and biological narcoology*. 2023;14(1):69–79. EDN: LPJPUJ doi: 10.17816/phbn321624
18. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab*. 2018;27(1):42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021
19. Cifani C, Polidori C, Melotto S, et al. A preclinical model of binge eating elicited by yo-yo dieting and stressful exposure to food: effect of sibutramine, fluoxetine, topiramate, and midazolam. *Psychopharmacol (Berl)*. 2009;204(1):113–125. doi: 10.1007/s00213-008-1442-y
20. Kim HJJ, Zagzoog A, Ceni C, et al. Dual cannabinoid and orexin regulation of anhedonic behaviour caused by prolonged restraint stress. *Brain Sci*. 2023;13(2):314. doi: 10.3390/brainsci13020314
21. Piccoli L, Micioni Di Bonaventura MV, Cifani C, et al. Role of orexin-1 receptor mechanisms on compulsive food consumption in a model of binge eating in female rats. *Neuropsychopharmacol*. 2012;37(9):1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48
22. Valdivia S, Cornejo MP, Reynaldo M, et al. Escalation in high fat intake in a binge eating model differentially engages dopamine neurons of the ventral tegmental area and requires ghrelin signaling. *Psychoneuroendocrinol*. 2015;60:206–216. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.018
23. Schuller J, Koch M. Investigating a role of orexin and 'cocaine- and amphetamine-regulated transcript' in the nucleus accumbens shell in binge eating of male rats and the relationship with impulsivity. *Physiol Behav*. 2022;257:114000. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.114000
24. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Elistratov AA. Comparative study of meteoadaptogenic properties of peptide and nonpeptide drugs in volunteers. *Medical academic journal*. 2007;7(2):42–48. EDN: IAKGDR
25. Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology and biological narcoology*. 2023;14(1):48–62. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор; адрес: Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика Павлова, 12. ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев, ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Наталья Дмитриевна Надбитова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-2957-226X; e-mail: natali_805@mail.ru

Валерия Владимировна Лукашкова, e-mail: valeriyalu15@gmail.com

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; адрес: Санкт-Петербург, Россия, 197022, ул. Академика Павлова, 12; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. (Biology), Professor; address: 12 Acad. Pavlov st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Sarng S. Pyurveev, ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Natalia D. Nadbitova, MD, Cand. Sci (Medicine); ORCID: 0000-0002-2957-226X; e-mail: natali_805@mail.ru

Valeriya V. Lukashkova, valeriyalu15@gmail.com

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci (Biology); e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

E. Rudolfovich Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacology), Professor; address: 12 Acad. Pavlov st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author