

УДК 621.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

# Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс

Н.Д. Надбитова<sup>1</sup>, С.С. Пюрвеев<sup>1,2</sup>, М.А. Нетеса<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Сильные и продолжительные стрессы могут быть опасны как для психологического, так и физического здоровья человека. Нередко стресс приводит к развитию или усугублению компульсивного переедания. Компульсивное переедание характеризуется рецидивирующими эпизодами поедания большого объема пищи с чувством утраты контроля над собой.

**Цель** — изучить действие антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс.

**Материалы и методы.** В исследовании было задействовано 150 самцов и 15 самок крыс линии Вистар. Для моделирования компульсивного переедания животные получали высококалорийную смесь на основе шоколадной пасты 3 раза в неделю при сохранении свободного доступа к стандартному корму и воде. Компульсивность в поведении оценивали с помощью теста закапывания шариков. В качестве стрессорных воздействий для разных групп животных использовали материнскую депривацию, электростимуляцию конечностей, частичную сенсорную и полную внутривидовую изоляцию, острый витальный стресс. Антагонист рецепторов грелина агрелакс вводили интраназально 1 мкг/1 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю в течение 7 дней.

**Результаты.** Проведена оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. Опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала достоверно большее количество шариков, чем контрольная ( $p < 0,01$ ). После 7-дневного курса агрелакса количество закопанных шариков значительно снижалось, доходя до значений контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Отработана методика компульсивного переедания у крыс при выдаче высококалорийной пищи 3 раза в нед. После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ( $p < 0,05$ ). Воздействие электростимуляции конечностей значительно увеличивало количество съедаемой высококалорийной пищи ( $p < 0,05$ ). После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ( $p < 0,01$ ). Стресс материнской депривации значительно увеличивал потребление высококалорийной пищи ( $p < 0,001$ ). После 7-дневного курса агрелакса, потребление высококалорийной пищи снижалось до показателей контрольной группы. У животных, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, применение агрелакса не дало выраженного эффекта снижения количества потребляемой высококалорийной пищи. У животных, перенесших острое витальное воздействие, применение агрелакса не снижало количества потребляемой высококалорийной пищи.

**Выводы.** Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

**Ключевые слова:** компульсивное переедание; материнская депривация; электростимуляция конечностей; социальная изоляция; витальный стресс; закапывание шариков; агрелакс; грелин.

## Как цитировать

Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Нетеса М.А., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 199–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

# Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats

Natalia D. Nadbitova<sup>1</sup>, Sarng S. Pyurveev<sup>1,2</sup>, Mariya A. Netesa<sup>1</sup>,  
Andrei A. Lebedev<sup>1</sup>, Petr D. Shabanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Intense and prolonged stress can be detrimental to both psychological and physical health. Stress often leads to the development or worsening of compulsive overeating. Compulsive overeating is characterized by recurrent episodes of consuming large amounts of food, accompanied by a sense of loss of control.

**AIM:** To study the effects of the ghrelin receptor antagonist Agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats.

**MATERIALS AND METHODS:** The study involved 150 male and 15 female Wistar rats. To simulate compulsive overeating, the animals received a high-calorie mixture based on chocolate paste three times a week, while maintaining free access to standard food and water. Compulsive behavior was assessed using the marble burying test. Different groups of animals were exposed to various stressors, including maternal deprivation, limb electrical stimulation, partial sensory and complete social isolation, and acute vital stress. Agrelax, a ghrelin receptor antagonist, was administered intranasally at a dose of 1 µg/µL, 10 µL in each nostril, for 7 days.

**RESULTS:** Compulsive behavior was evaluated using the marble burying test. The experimental group on a high-calorie diet buried significantly more marbles than the control group ( $p < 0.01$ ). After a 7-day course of Agrelax, the number of buried marbles significantly decreased, reaching the control group values ( $p < 0.05$ ). A model of compulsive overeating in rats was successfully developed by providing high-calorie food three times a week. After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food significantly decreased ( $p < 0.05$ ). Limb electrical stimulation significantly increased the consumption of high-calorie food ( $p < 0.05$ ). After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food significantly decreased ( $p < 0.01$ ). Maternal deprivation stress significantly increased the consumption of high-calorie food ( $p < 0.001$ ). After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food decreased, reaching the control group values. In animals raised under partial sensory and complete social isolation, Agrelax did not significantly reduce the consumption of high-calorie food. In animals subjected to acute vital stress, Agrelax did not reduce the consumption of high-calorie food.

**CONCLUSIONS:** The data obtained suggest new ways for synthesizing peptide pharmacological agents based on ghrelin and its antagonists to treat eating disorders.

**Keywords:** compulsive overeating; maternal deprivation; limb electrical stimulation; social isolation; vital stress; marble burying test; agrelax; ghrelin.

## To cite this article

Nadbitova ND, Pyurveev SS, Netesa MA, Lebedev AA, Shabanov PD. Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats. *Psychopharmacology and biological narcoLOGY*. 2024;15(3):199–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

Received: 16.06.2024

Accepted: 02.08.2024

Published online: 29.09.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Всемирная организация здравоохранения определяет избыточный вес и ожирение как состояния, характеризующиеся аномальным или чрезмерным накоплением жира, которое может ухудшить здоровье [1]. Ожирение возникает в результате устойчивого положительного энергетического баланса, при котором чрезмерное потребление калорий превышает затраты энергии [2]. Ожирение связано с увеличением заболеваемости патологическими состояниями, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак, а также существенно снижает продолжительность жизни [3–6].

Медикаментозное лечение ожирения — это развивающаяся отрасль фармакологии, обремененная серьезными побочными эффектами лекарственных средств и испытывающая трудности из-за отсутствия данных о долгосрочном влиянии лекарств на связанные с ожирением заболеваемость и смертность. Препарат для лечения ожирения сибутрамин вызывает проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы [7], а препарат римонабант повышает склонность к суицидам [8]. Орлистат, специфический ингибитор кишечных липаз [9], используется для коррекции ожирения. Однако большая частота развития ярких клинически значимых побочных эффектов, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, затрудняет широкое применение препарата в клинической практике [10, 11].

Препарат с наименьшими побочными эффектами семаглутид, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R), может применяться только на фоне физической нагрузки и низкокалорийной диеты [12].

Новые возможности в лечении ожирения появились благодаря открытию влияния орексигенных пептидов, грелина, орексинов и обестатина в механизмы пищевого поведения [13, 14].

Грелин — пептидный гормон, который вырабатывается в слизистой оболочке желудка и дугообразном ядре гипоталамуса, состоит из 28 аминокислот и включает 3 изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин [15]. Рецептор грелина имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, однако биологической активностью обладает только GHSR1A. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также в структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [16]. Грелин участвует в регуляции пищевого поведения, зависимости от психостимуляторов и алкоголя [17], массы тела [18], расхода энергии [19], а также влияет на гомеостаз глюкозы [20] и секрецию инсулина [21]. Показано участие грелина в реакциях на стрессорные воздействия [22]. У пациентов с диагнозом компульсивного переедания наблюдались низкие уровни периферического

грелина перед едой, что может быть связано с нейрохимическими механизмами данного расстройства [16].

Пищевая зависимость еще не признана в DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания) как самостоятельное заболевание, однако наблюдается определенное сходство между некоторыми расстройствами пищевого поведения и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [23, 24]. Эти сходства включают в себя чувство тяги, снижение контроля над потреблением, повышенную импульсивность и изменение чувствительности к вознаграждению. Компульсивное переедание и нервная булимия предложены как фенотипы, способные отражать эти сходства в большей степени.

Компульсивное переедание — наиболее распространенное расстройство пищевого поведения, характеризующееся повторяющимися эпизодами переедания, во время которых человек потребляет чрезмерное количество еды при отсутствии голода. Эпизоды переедания обычно сопровождаются чувством отсутствия контроля с неспособностью воздержаться от еды или остановиться после ее начала [24]. Как и психоактивные вещества, технологически переработанная пища содержит повышенные дозы потенциально аддитивных веществ (например, очищенные углеводы), которые быстро абсорбируются и могут быстро оказывать эффект на центральную нервную систему. В эксперименте крысы предпочитали сахарин, а не кокаин, когда им предоставляется выбор [25].

В настоящее время только 1 препарат (лиздексамфетамин димезилат) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2015 г. для лечения компульсивного переедания [26]. Однако его использование ограничено побочными эффектами, включая высокий риск злоупотребления и риска сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Для грызунов был разработан ряд моделей компульсивного переедания. Наибольший интерес представляет модель с ограниченным доступом, включающая прерывистое воздействие источника жира, чтобы вызвать эпизоды переедания [28–30].

Сильные и продолжительные стрессы могут быть опасны как для психологического, так и физического здоровья человека. Катализатором стрессового расстройства может выступать травматическое переживание, в том числе витальный стресс или стресс смертельно опасных ситуаций, характеризующийся переживанием ситуации угрозы собственной жизни, с быстрой динамикой, значительной утратой функциональных резервов организма и «следом реакций» в отсроченный период [31]. Наиболее часто витальный стресс может возникать у участников вооруженных конфликтов [32].

Не менее актуальными представляются стресс социальной изоляции, в связи с ограничительными мерами при COVID-19 [33], и стресс материнского пренебрежения,

который все чаще наблюдается в социуме с активным развитием технологий. К сожалению, нередко наблюдается проявление большего интереса матери к смартфону, чем к собственному ребенку, что не может не накладывать след на формирующуюся психику детей.

Негативное влияние стресса на организм сравнимо с рисками, которые возникают при употреблении алкоголя и психоактивных веществ. Последствия перечисленных стрессов — нарушение сна, недостаток двигательной активности и расстройства пищевого поведения — нередко приводят к ожирению.

Нейромедиатор дофамин играет ключевую роль в системе вознаграждения мозга. В экспериментах показано, что метаболические цепи гипоталамуса взаимодействуют с дофаминовой системой мозга для регуляции пищевого поведения [34, 35]. Установлено, что схема вознаграждения мозга, связанная с компульсивным перееданием, аналогична схеме зависимости от психоактивных веществ. Иммуноферментный анализ показал, что масса тела крыс отрицательно коррелирует с уровнем D2-рецепторов. Другими словами, чем масса крысы больше, тем меньше плотность D2-рецепторов в полосатом теле [36].

Прерывистый режим питания вкусной пищей вызвал повышенную активацию рецепторов дофамина D1 и  $\mu$ 1-опиоидного рецепторов, а также сниженное связывание с рецепторами дофамина D2 в дорсальном полосатом теле [10].

Существующие терапевтические подходы с целью коррекции избыточного веса и ожирения не всегда приводят к существенному клиническому и физиологическому эффекту, что обуславливает актуальность поиска новых лечебных подходов для медикаментозной коррекции ожирения. Кроме того, имеющиеся лекарственные средства для лечения ожирения предполагают пероральные или инъекционные пути введения, как и многие экспериментальные препараты. Поэтому, представляется крайне необходимой разработка инновационных, эффективных и безопасных фармакологических подходов, обеспечивающих качественное снижение веса.

**Цель исследования** — изучить действие антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было задействовано 150 самцов и 15 самок 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 8:00–20:00 при температуре  $22 \pm 2$  °C. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии

с правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267).

Животные после поступления из питомника проходили 2-недельный карантин в соответствующем блоке вивария.

Самок крыс линии Вистар содержали в пластиковых клетках (размеры 40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по 1 самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала  $20 \pm 2$  дня.

**Модель материнской депривации.** Крыс со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин 10 дней подряд. Зрительный контакт с матерью был исключен. После материнской депривации и молочного вскармливания крыс выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [37].

**Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции.** Социальная изоляция в онтогенезе может изменять психоэмоциональный статус животных и вызывать нарушения в нейромедиаторных системах мозга, при становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций взрослого организма [38]. Пометы крыс отсаживали от матерей на 21-й день жизни в индивидуальные пластмассовые клетки размерами 40×30×25 см. С 93-го дня жизни крыс брали в основной эксперимент.

Крысы, участвующие в эксперименте, были разделены на 5 групп:

- 1) без стрессорных воздействий ( $n = 30$ );
- 2) перенесшие стресс материнской депривации ( $n = 30$ );
- 3) выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции ( $n = 30$ );
- 4) получающие электростимуляцию конечностей ( $n = 30$ );
- 5) перенесшие острое витальное воздействие ( $n = 30$ ).

Каждая группа в свою очередь была разделена на 2 подгруппы:

- 1) интактные животные ( $n = 10$ );
- 2) опытная группа — животные, получающие доступ к сладкой предпочтительной пище 3 раза в неделю ( $n = 20$ );

**Для моделирования компульсивного переедания** опытная группа получала дополнительное питание высококалорийной предпочтительной пищей 3 раза в неделю с доступом на 1 ч. На протяжении всего эксперимента сохранялся свободный доступ к воде и стандартному гранулированному корму. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания

шоколадного пасты, измельченного гранулированно-го корма для крыс и воды в следующем соотношении по весу: 52 % шоколадной пасты, 33 % пищевых гранул и 15 % воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа, вес животных (1 раз в неделю в строго установленный день) [39].

**Тест закапывания шариков (marble test).** Этот тест предложен как модель обсессивно-компульсивного расстройства, связанного с навязчивыми идеями и действиями [40]. В клетку размерами 20×25×17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 [41, 42]. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза.

**Электростимуляция конечностей крыс (Foot-shock — FS).** FS уже более 100 лет является широко используемым методом создания измеримого дискомфорта у животных. Для проведения стрессового воздействия животное помещали в специальную камеру с электрифицированным полом, в которой производили электростимуляцию конечностей с силой тока 0,6 мА в течение 30–60 с [43]. Камера для проведения FS, использованная в эксперименте, сконструирована сотрудниками ИМЭ.

Эксперименты проводили циклами по 5 дней. Действие стресса и препарата на поведение крыс оценивали на 5-й день. В 1-й день крысам выдавали шоколадно-кормовую смесь без дополнительных воздействий, как описано выше. На 3-й день за 1 ч до кормления лакомством крысам проводили электростимуляцию конечностей в течение 30 с, а на 5-й день — в течение 1 мин. Препараты вводили интраназально на 5-й день спустя 30 мин после FS и за 30 мин до кормления смесью соответственно.

**Метод моделирования психической травмы.** Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ-10, 1993). Психическую травму моделировали стрессорным воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [44]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу из 20–22 крыс помещали в террариум (размеры 1,2×0,7×1 м) к тигровому питону. Питон удушал и заглывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. В ходе эксперимента регистрировали следующие поведенческие акты: локомоцию, обнюхивание, движение на месте,

вертикальную стойку, груминг, фризинг, покой — сидит спокойно в неподвижной позе. После этого крыс забирали из террариума и на протяжении нескольких дней проводили тестирование поведения.

В отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ИЭМ с помощью ген-инженерного метода был синтезирован пептидный аналог антагониста грелина агрелакс 1 мкг/1 мкл, который на 6-й неделе эксперимента половине опытной группы интраназально вводили в каждую ноздрю в течение 7 дней.

**Статистическая обработка.** Нормальность распределения данных в выборках проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальности распределения для выявления статистических различий в нескольких группах использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а для сравнения двух групп — *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа. Для парного сравнения применяли критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости 95 % ( $p < 0,05$ ). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием Graph Pad Prizm v.6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании компульсивного поведения в тесте закапывания шариков опытная группа животных, получавшая дополнительное высококалорийное питание, закапывала значительно большее число шариков ( $p < 0,01$ ), чем контрольная группа, что говорит о повышенном компульсивном поведении и подтверждает выработку компульсивного переедания. После 7-дневного курса введения агрелакса количество закопанных шариков снижалось до контрольных показателей ( $p < 0,05$ ), что указывает на снижение проявлений компульсивного поведения (рис. 1).

При изучении компульсивного переедания у крыс было

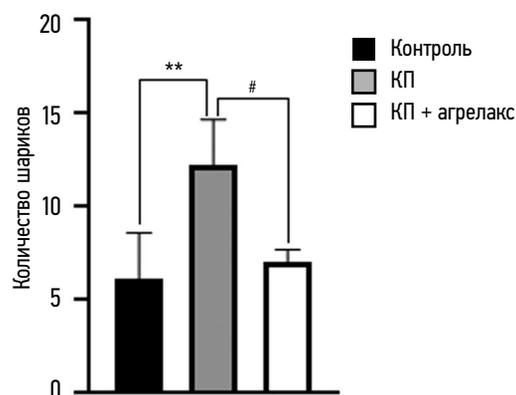
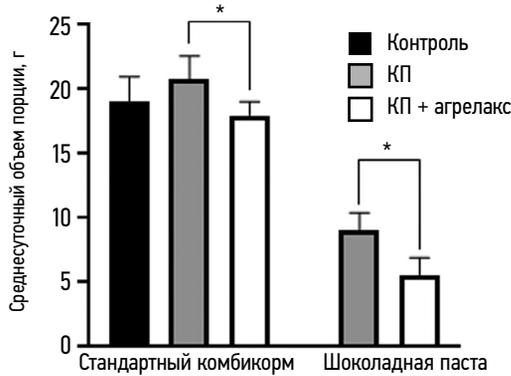
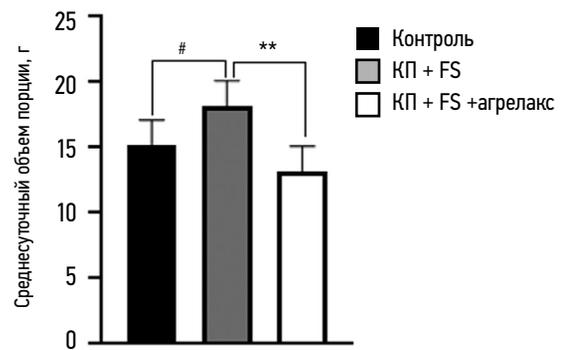


Рис. 1. Оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. КП — компульсивное переедание.  $**p < 0,01$ ;  $\#p < 0,05$   
Fig. 1. Compulsive behavior assessment in the marble burying test. КП — compulsive overeating.  $**p < 0,01$ ;  $\#p < 0,05$



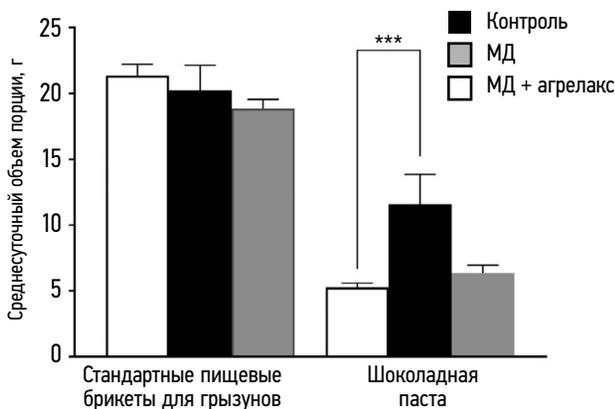
**Рис. 2.** Влияние грелакса на потребление стандартного брикетированного корма и высококалорийной пищи у крыс в модели компульсивного переедания (КП). \* $p < 0,05$

**Fig. 2.** Effects of agrelax on the consumption of standard pelleted and high-calorie food in the compulsive overeating rat model (КП). \* $p < 0,05$



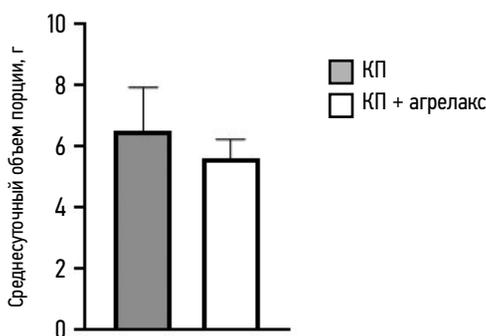
**Рис. 3.** Оценка действия электростимуляции конечностей и агрелакса на потребление шоколадно-кормовой смеси в модели компульсивного переедания (КП) у крыс. FS — электростимуляция конечностей. # $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

**Fig. 3.** Effects of limb electrical stimulation and agrelax on the consumption of chocolate-feed mix in the compulsive overeating (КП) rat model. # $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$



**Рис. 4.** Оценка действия нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на потребление стандартного корма и компульсивное переедание у крыс, выращенных в условиях материнской депривации (МД). Показано среднее суточное потребление. \*\*\* $p < 0,001$  относительно контрольной (интактной) группы животных

**Fig. 4.** Effects of the new ghrelin receptor antagonist Agrelax on the consumption of standard food and compulsive overeating in rats raised under maternal deprivation (МД) conditions. Average daily intake is shown \*\*\* $p < 0.001$  compared to the control (intact) group of animals



**Рис. 5.** Оценка действия агрелакса на компульсивное переедание (КП) у крыс, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции

**Fig. 5.** Effects of agrelax on compulsive overeating (КП) in rats kept under partial sensory and complete social isolation

показано среднее количество съедаемой предпочтительной высококалорийной смеси  $9,1 \pm 0,6$  г. После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ( $p < 0,05$ ) до  $5,6 \pm 0,6$  г. Несмотря на дополнительное высококалорийное питание, суточное потребление стандартного корма в опытной группе не отличалось относительно контрольной группы. После 7-дневного курса введения агрелакса потребление стандартного корма снижалось ( $p < 0,05$ ), при этом достоверно не отличаясь от потребления стандартного корма интактными животными (рис. 2).

Воздействие FS значимо увеличивало среднее количество съедаемой предпочтительной высококалорийной смеси ( $p < 0,05$ ). Интраназальное введение агрелакса достоверно уменьшало ( $p < 0,01$ ) среднее количество съеденного лакомства (рис. 3)

При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного корма было показано, что среднее суточное потребление предпочтительной высококалорийной пищи не изменялось относительно КГ, а потребление увеличивалось ( $p < 0,001$ ) относительно КГ. После введения агрелакса потребление шоколадно-кормовой смеси снижалось до показателей контрольной группы (рис. 4).

У животных выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, применение агрелакса не дало выраженного эффекта снижения количества потребляемой шоколадно-кормовой смеси (рис. 5).

У животных, перенесших острое витальное воздействие, применение агрелакса не снижало количества потребляемой шоколадно-кормовой смеси (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе производили выработку компульсивного переедания с помощью метода переедания высококалорийной пищи. Эпизоды переедания вызывали

после использования прерывистого воздействия источника углеводов и жиров в модели компульсивного переедания с ограниченным доступом [28, 30]. В подтверждение преимущества использования прерывистого режима подачи пищи при выработке компульсивного переедания свидетельствуют полученные нами ранее данные о снижении потребления высококалорийной пищи у крыс после материнской депривации с ежедневным рационом питания [37]. Дополнительная оценка компульсивного поведения в процессе эксперимента помогла установить выработку компульсивного переедания и оценить его динамику при введении агрелакса. В работах последних лет показано участие грелиновой системы в механизмах реализации реакции на стресс. Так, антагонист грелиновых рецепторов D-Lys GHRP-6 снижал повышенное компульсивное поведение, вызванное психотравмирующим воздействием переживания гибели партнера [45]. Обсессивно-компульсивное расстройство интерпретируется как состояние, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [46]. Основу фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [46–48]. Эти препараты разнятся по спектру действия и эффектам, а также имеют большое количество нежелательных побочных эффектов, что не снимает с повестки дня поиск новых действенных лекарственных средств терапии обсессивно-компульсивного расстройства, в том числе по способности проявлять антикомпульсивную активность в эксперименте. Разработанный в ИЭМ препарат агрелакс имеет ряд преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения препарата, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, но и значительно снизить возможные токсические эффекты.

В данном исследовании закапывание шариков позволяет оценить проявления компульсивности у крыс. Тест традиционно применяется для исследования выраженности компульсивного поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [42, 49, 50]. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [42]. Эффекты грелина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс мало изучены. Подобный эффект вызывают у мышей и крыс анксиолитики, антидепрессанты и нейролептики в малых дозах [47]. Компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [51], в том числе пищевой [52].

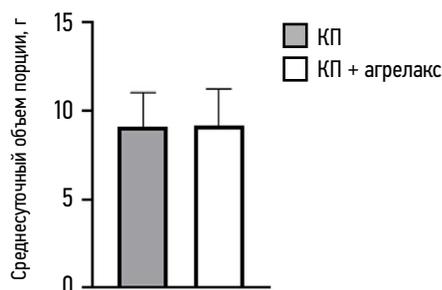


Рис. 6. Оценка действия агрелакса на компульсивное переедание (КП) у крыс, перенесших острое витальное воздействие

Fig. 6. Effects of Agrelax on compulsive overeating (КП) in rats subjected to acute vital stress

Гипоталамус — главная область мозга, участвующая в пищевом поведении. Грелин действует в первую очередь в гипоталамусе и стимулирует поведение приема пищи, направленное на регуляцию энергетического гомеостаза [53]. Значение передачи сигналов грелина в областях мозга за пределами гипоталамуса заключается в его действии на обучение и память, вознаграждение и мотивацию, тревогу и депрессию. Возможными мишенями действия грелина, по-видимому, являются кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показано, что введение грелина активирует эти нейроны [54]. Мишенью действия грелина, по-видимому, служит также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, безымянную субстанцию и оболочку прилежащего ядра [54]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркогенов [55].

Данные различных исследований свидетельствуют о том, что стресс повышает уязвимость к зависимости. Стресс, вероятно, увеличивает силу вознаграждения, связанную с потреблением аддиктивных веществ, посредством процесса, подобного сенсibilизации [56]. В работе показано, что стресс FS вызывает повышение признаков компульсивного переедания высококалорийной пищи. Интраназальное введение агрелакса снижает проявления пищевой зависимости после электростимуляции конечностей, что предполагает новые пути синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

Хронический стресс материнской депривации у животных является моделью материнского пренебрежения у человека. Анализ данных экспериментальной модели отнятия от матери в раннем онтогенезе доказывает существенное влияние стресса на формирование компульсивного переедания [39]. Ранние психические стрессы оказывают долгосрочное влияние на развитие и социализацию

у детей и подростков, на риск развития расстройств пищевого поведения и приступообразного переедания. В подростковый период происходят гормональные перестройки, дисбаланс процессов возбуждения и торможения, когда важная роль нейрхимических внутримозговых процессов в формировании компульсивного переедания становится критической [39]. Интраназальное введение агрелакса снижает проявления пищевой зависимости, что предполагает новые пути синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интраназальное введение нового антагониста рецепторов грелина агрелакса снижает проявления компульсивного переедания у крыс в условиях прерывистого потребления высококалорийных продуктов и дает новые возможности синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости. Кроме того, в предложенном исследовании использовали интраназальное введение препарата, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества, но и быстро достичь центрального действия, а также значительно снизить возможные токсичные эффекты.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.Д. Надбитова, С.С. Пюрвеев, М.А. Нетеса, А.А. Лебедев — получение и анализ данных, написание статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.who.int [Электронный ресурс]. Obesity and overweight, 2021 [дата обращения: 21.04.2023]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Westbury S., Oyebode O., van Rens T., Barber T.M. Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions // *Curr Obes Rep.* 2023. Vol. 12, N 1. P. 10–23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3
3. Al-Sulaiti H., Diboun I., Agha M.V., et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes // *J Transl Med.* 2019. Vol. 17, N 1. ID 348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8
4. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives // *Metabolism.* 2019. Vol. 92. P. 121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
5. Lazzaroni E., Ben Nasr M., Loretelli C., et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes // *Pharm Res.* 2021. Vol. 171. ID 105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782
6. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2021. Vol. 143, N 21. P. e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Shah M.S., Patel Z.K., Bharucha R., et al. Sibutramine-induced nonischemic cardiomyopathy // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N 1. ID e21650. doi: 10.7759/cureus.21650
8. Nguyen T., Thomas B.F., Zhang Y. Overcoming the psychiatric side effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonists: current approaches for therapeutics development // *Curr Top Med Chem.* 2019. Vol. 19, N 16. P. 1418–1435. doi: 10.2174/1568026619666190708164841

**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».

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУН «Института экспериментальной медицины», протокол № 2/23 от 15.06.2023.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contributions.** 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. Personal contribution of each author: N.D. Nadbitova, S.S. Pyurveev, M.A. Netesa, A.A. Lebedev — receiving and data analysis, article writing; P.D. Shabanov — development of the general concept.

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

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

**Ethics approval.** The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine, Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

9. Filippatos T.D., Derdemezis C.S., Gazi I.F., et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review // *Drug Saf.* 2008. Vol. 31, N 1. P. 53–65. doi: 10.2165/00002018-200831010-00005
10. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M., et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1999. Vol. 281, N 3. P. 235–242. doi: 10.1001/jama.281.3.235
11. O'Meara S., Riemsma R., Shirran L. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity // *Obes Rev.* 2004. Vol. 5, N 1. P. 51–68. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00125.x
12. US Food and drug [Электронный ресурс]. Administration, FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014, 2021 [дата обращения: 21.04.2023]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
13. Beck B., Fernet B., Stricker Krongrad A. Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats // *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. Vol. 332, N 3. P. 859–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.029
14. Zhang J., Ren P., Avsian-Kretschmer O., et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science.* 2005. Vol. 310, N 5750. P. 996–999. doi: 10.1126/science.1117255
15. Chen C.Y., Asakawa M., Fujimiya M., et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // *Pharmacol Rev.* 2009. Vol. 61, N 4. P. 430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
16. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002. Vol. 87. ID 2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
17. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism // *Neurosci Behav Physiol.* 2022. Vol. 52, N 3. P. 415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
18. Nass R., Pezzoli S.S., Oliveriet M.C., al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: A randomized trial // *Ann Intern Med.* 2008. Vol. 149, N 9. P. 601–611. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00003
19. Huda M.S.B., Dovey T., Wong S.P., et al. Ghrelin restores "lean-type" hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects // *Int J Obes.* 2009. Vol. 33, N 3. P. 317–325. doi: 10.1038/ijo.2008.270
20. Broglio F., Arvat E., Benso A., et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 86, N 10. P. 5083–5086. doi: 10.1210/jcem.86.10.8098
21. Reimer M.K. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144, N 3. P. 916–921. doi: 10.1210/en.2002-220819
22. Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci.* 2010. Vol. 32, N 4. P. 632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
23. Johnson P.M., Kenny P.J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats // *Nat Neurosci.* 2010. Vol. 13, N 5. P. 635–641. doi: 10.1038/nn.2519
24. Association A.P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Washington; London, 2013.
25. Lenoir M., Serre F., Cantin L., Ahmed S.H. Intense sweetness surpasses cocaine reward // *PLoS ONE.* 2007. Vol. 2, N 8. ID e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698
26. Heo Y.-A., Duggan S.T. Lisdexamfetamine: a review in binge eating disorder // *CNS Drugs.* 2017. Vol. 31, N 11. P. 1015–1022. doi: 10.1007/s40263-017-0477-1
27. Ward K., Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018. Vol. 14, N 2. P. 229–238. doi: 10.1080/17425255.2018.1420163
28. Boggiano M.M., Artiga A.I., Pritchett C.E., et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating // *Int J Obes.* 2007. Vol. 31, N 9. P. 1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
29. Corwin R.L., Wojnicki F.H.E. Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening // *Curr Protoc Neurosci.* 2006. Vol. 36. P. 9.23B.1–9.23B.11. doi: 10.1002/0471142301.ns0923bs36
30. Moore C.F., Leonard M.Z., Micovic N.M., et al. Reward sensitivity deficits in a rat model of compulsive eating behavior // *Neuropsychopharmacol.* 2020. Vol. 45. P. 589–596. doi: 10.1038/s41386-019-0550-1
31. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А., Красовец С.В., Иванов А.В. Индивидуальные психофизиологические механизмы адаптации при стрессе смертельно опасных ситуаций // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98, № 1. С. 83–94. EDN: OXHHIZ
32. Евдокимов В.И., Шамрей В.К., Плужник М.С. Развитие направлений научных исследований по боевому стрессу в отечественных статьях с использованием программы VOSviewer (2005–2021 гг.) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2023. № 2. С. 99–115. EDN: RUXCZT doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-99-116
33. Sayin Kasar K., Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review // *Geriatr Nurs.* 2021. Vol. 42, N 5. P. 1222–1229. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.03.010
34. DiLeone R.J., Georgescu D., Nestler E.J. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction // *Life Sci.* 2003. Vol. 73, N 6. P. 759–768. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00408-9
35. Lutter M., Nestler E.J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake // *J Nutr.* 2009. Vol. 139, N 3. P. 629–632. doi: 10.3945/jn.108.097618
36. Colantuoni C., Schwenker J., McCarthy J., et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain // *Neuroreport.* 2001. Vol. 12, N 16. P. 3549–3552. doi: 10.1097/00001756-200111160-00035
37. 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
38. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его

- аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5, № 3. С. 59–67. EDN: VLHVOZ
39. 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 // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 9. P. 1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48
40. Craft R.M., Howard J.L., Pollard G.T. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics // *Pharmacol Biochem Behav*. 1988. Vol. 30, N 3. P. 775–780. doi: 10.1016/0091-3057(88)90098-6
41. Kalinina T., Kudryashov N., Naplekova P., et al. P.1.h.032 Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014. Vol. 24. ID 288. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70455-9
42. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A., et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders // *J Neurosci Res*. 2013. Vol. 91, N 12. P. 1628–1638. doi: 10.1002/jnr.23286
43. Bali A., Jaggi A.S. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies // *Rev Neurosci*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 655–677. doi: 10.1515/revneuro-2015-0015
44. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г., и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006. Т. 141, № 5. С. 575–578. EDN: HTPYLD
45. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 3. С. 28–37. EDN: ZHRRKX doi: 10.17816/RCF15328-37
46. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder // *Biomed J*. 2014. Vol. 348. ID 2183. doi: 10.1136/bmj.g2183
47. Declodet E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 233–242. doi: 10.2147/NDT.S3149
48. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory // *Pharmacopsychiatry*. 2009. Vol. 42, N 10. P. 32–41. doi: 10.1055/s-0029-1216356
49. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // *Наркология*. 2017. Т. 16, № 1. С. 32–38. EDN: XWNOMF
50. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 3. С. 46–52. EDN: WWUKGT doi: 10.17816/RCF14346-52
51. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // *Вопросы наркологии*. 2020. № 4. С. 24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623\_2020\_4\_24
52. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder // *J Nutr*. 2005. Vol. 135, N 5. P. 1326–1330. doi: 10.1093/jn/135.5.1326
53. Alvarez-Crespo M., Skibicka K.P., Farkas I., et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence // *PLoS one*. 2012. Vol. 7, N 10. ID e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321
54. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A., et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // *Science (New York)*. 1979. Vol. 205, N 4403. P. 319–321. doi: 10.1126/science.36665
55. Kharbanda K.K., Farokhnia M., Deschaine S.L., et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review // *Alcohol Clin Exp Res*. 2022. Vol. 46, N 12. P. 2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
56. Goeders N.E. The impact of stress on addiction // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003. Vol. 13, N 6. P. 435–441. doi: 10.1016/j.euroneuro.2003.08.004

## REFERENCES

1. www.who.int [Internet]. Obesity and overweight, 2021 [cited: 21.04.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Westbury S, Oyebode O, van Rens T, Barber TM. Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions. *Curr Obes Rep*. 2023;12(1):10–23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3
3. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med*. 2019;17(1):348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
5. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharm Res*. 2021;171:105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Shah MS, Patel ZK, Bharucha R, et al. Sibutramine-induced nonischemic cardiomyopathy. *Cureus*. 2022;14(1):e21650. doi: 10.7759/cureus.21650
8. Nguyen T, Thomas BF, Zhang Y. Overcoming the psychiatric side effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonists: current approaches for therapeutics development. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(16):1418–1435. doi: 10.2174/1568026619666190708164841
9. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31(1):53–65. doi: 10.2165/00002018-200831010-00005
10. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235–242. doi: 10.1001/jama.281.3.235
11. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity.

- Obes Rev.* 2004;5(1):51–68. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00125.x
12. US Food and drug [Internet]. Administration, FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014, 2021 [cited: 21.04.2023]. Available from: <https://www.fda.gov/news-event/s/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
13. Beck B, Fernette B, StrickerKrongrad A. Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(3):859–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.029
14. Zhang J, Ren P, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 2005;310(5750):996–999. doi: 10.1126/science.1117255
15. Chen CY, Asakawa M, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.* 2009;61(4):430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
16. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002;87:2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
17. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism. *Neurosci Behav Physiol.* 2022;52(3):415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
18. Nass R, Pezzoli SS, Oliveriet MC, al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):601–611. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00003
19. Huda MSB, Dovey T, Wong SP, et al. Ghrelin restores “lean-type” hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int J Obes.* 2009;33(3):317–325. doi: 10.1038/ijo.2008.270
20. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):5083–5086. doi: 10.1210/jcem.86.10.8098
21. Reimer MK. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2003;144(3):916–921. doi: 10.1210/en.2002-220819
22. Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2010;32(4):632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
23. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.* 2010;13(5):635–641. doi: 10.1038/nn.2519
24. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR.* Washington; London, 2013.
25. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE.* 2007;2(8):e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698
26. Heo Y-A, Duggan ST. Lisdexamfetamine: a review in binge eating disorder. *CNS Drugs.* 2017;31(11):1015–1022. doi: 10.1007/s40263-017-0477-1
27. Ward K, Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):229–238. doi: 10.1080/17425255.2018.1420163
28. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *Int J Obes.* 2007;31(9):1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
29. Corwin RL, Wojnicki FHE. Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening. *Curr Protoc Neurosci.* 2006;36:9.23B.1–9.23B.11. doi: 10.1002/0471142301.ns0923bs36
30. Moore CF, Leonard MZ, Micovic NM, et al. Reward sensitivity deficits in a rat model of compulsive eating behavior. *Neuropsychopharmacol.* 2020;45:589–596. doi: 10.1038/s41386-019-0550-1
31. Ushakov IB, Bubeev YuA, Krasovets SV, Ivanov AV. Individual psychophysiological mechanisms of adaptation under stress of lethal situations. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012;98(1):83–94. EDN: OXHHIZ (In Russ.)
32. Evdokimov VI, Shamrey VK, Pluzhnik MS. Combat stress research prospects in Russian academic publications analyzed using to VOSviewer software (2005–2021). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2023;(2):99–116. EDN: RUXCZT. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-99-116
33. Sayin Kasar K, Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatr Nurs.* 2021;42(5):1222–1229. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.03.010
34. DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci.* 2003;73(6):759–768. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00408-9
35. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr.* 2009;139(3):629–632. doi: 10.3945/jn.108.097618
36. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport.* 2001;12(16):3549–3552. doi: 10.1097/00001756-200111160-00035
37. 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 agrelox. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):255–262. EDN: SLBOTQ. doi: 10.17816/RCF562841
38. Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovsky BB, Streltsov VF. Behavioral effects of corticoliberin and its analogs injected into rat brain ventricles. *Medical academic journal.* 2005;5(3):59–67. EDN: VLHVOZ (In Russ.)
39. 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. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(9):1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48
40. Craft RM, Howard JL, Pollard GT. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;30(3):775–780. doi: 10.1016/0091-3057(88)90098-6
41. Kalinina T, Kudryashov N, Naplekova P, et al. P.1.h.032 Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites

- in mouse brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:288. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70455-9
- 42.** Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res.* 2013;91(12):1628–1638. doi: 10.1002/jnr.23286
- 43.** Bali A, Jaggi AS. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies. *Rev Neurosci.* 2015;26(6):655–677. doi: 10.1515/revneuro-2015-0015
- 44.** Tsikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, et al. Changes in the lipid composition of blood plasma and liver in rats induced by severe psychic trauma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;141(5):575–578. EDN: HTPYLD
- 45.** Yakushina ND, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(3):28–37. EDN: ZHRRKX doi: 10.17816/RCF15328-37
- 46.** Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *Biomed J.* 2014;348:2183. doi: 10.1136/bmj.g2183
- 47.** Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6(1):233–242. doi: 10.2147/NDT.S3149
- 48.** Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, anti-reward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42(10):32–41. doi: 10.1055/s-0029-1216356
- 49.** Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Modeling the obsessive-compulsive and addictive gambling behavior in a rat marble test by means of amphetamine administration. *Narcology.* 2017;16(1):32–38. EDN: XWNQMF
- 50.** Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Effect of amphetamine on behavioral patterns of obsessive-compulsive and addictive gambling in a rat marble test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2016;14(3):46–52. EDN: WWUKGT doi: 10.17816/RCF14346-52
- 51.** Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of addiction problems.* 2020;4(4):24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623\_2020\_4\_24
- 52.** Geliebter A, Marci EG, Sami AH. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr.* 2005;135(5):1326–1330. doi: 10.1093/jn/135.5.1326
- 53.** Alvarez-Crespo M, Skibicka KP, Farkas I, et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence. *PLoS one.* 2012;7(10):e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321
- 54.** Carroll ME, France CP, Meisch RA, et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science (New York).* 1979;205(4403):319–321. doi: 10.1126/science.36665
- 55.** Kharbanda KK, Farokhnia M, Deschaine SL, et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(12):2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
- 56.** Goeders NE. The impact of stress on addiction. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(6):435–441. doi: 10.1016/j.euroneuro.2003.08.004

## ОБ АВТОРАХ

**\*Наталья Дмитриевна Надбитова**, канд. мед. наук, адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali\_805@mail.ru

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

**Мария Александровна Нетеса**,  
e-mail: saintula@gmail.com

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

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Natalia D. Nadbitova**, MD, Cand. Sci. (Medicine),  
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;  
eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali\_805@mail.ru

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

**Mariya A. Netesa**,  
e-mail: saintula@gmail.com

**Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. (Biology), Professor;  
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;  
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Petr D. Shabanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author