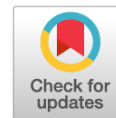


УДК 616.092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>

Научная статья



# Самостимуляция латерального гипоталамуса пороговой силой тока вызывает эмоциональное переедание в условиях пищевой самодепривации у сытых крыс: роль орексиновой и дофаминергической систем мозга

А.А. Лебедев, Ю.Н. Бессолова, Н.С. Ефимов, Е.Р. Бычков, И.В. Карпова, И.Ю. Тиссен, Л.А. Магаррамова, Г.П. Косякова, В.В. Русановский, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Формы эмоционального переедания в виде импульсивного (нервная булимия) и компульсивного переедания лежат в основе нарушений пищевого поведения. Форма компульсивного переедания, в частности, включена в МКБ-10 в качестве нехимической формы зависимости.

**Цель.** Оценить участие орексиновой и дофаминовой систем мозга в условиях пищевой самодепривации, вызванной самостимуляцией латерального гипоталамуса.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на 23 крысах-самцах Вистар массой 200–250 г. Самцов крыс Вистар обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для воспроизведения самораздражения латерального гипоталамуса. После обучения переходили на режим пищевой депривации: в камеру помещали кормушку с зернами подсолнуха, выключали ток и в течение 5 дней вырабатывали у крыс условный рефлекс на пищевом подкреплении. Реакция пищевой самодепривации, вызванной самостимуляцией гипоталамуса, проявлялась у этих крыс при силе стимулирующего тока на 10 % и выше пороговой для самостимуляции.

**Результаты.** «Голодные» животные нажимали на педаль для самостимуляции гипоталамуса и не подходили к кормушке. Пищевые реакции и нажатия педали наблюдались только при использовании низких значений силы тока, близких к пороговым для самостимуляции. Затем переходили на режим свободного доступа к пище, но животные, нажимая педаль для самостимуляции, продолжали многократно переключаться на пищу, съедая за 10 мин опыта до 60 зерен. В качестве веществ-анализаторов использовали антагонист D2/D3-рецепторов дофамина сульпирид в дозах 5 и 20 мг/кг в/бр и антагонисты рецепторов орексина OX1RSB-408124 и TCSOX2R 29 0,5 мг/мл, 20 мкл интраназально. После введения сульпирида при пищевой самодепривации у «сытых» крыс снижались и пищевое поведение, и подкрепляющие свойства электрической стимуляции. В то же время при введении SB-408124, но не TCSOX2R 29, наблюдалось снижение числа съеденных зерен, а число нажатий педали для самостимуляции достоверно увеличивалось.

**Заключение.** Сделан вывод о селективности антагониста орексина А OX1RSB-408124 в отношении пищевого поведения при эмоциональных формах переедания по сравнению с антагонистом D2/D3-рецепторов дофамина сульпиридом.

**Ключевые слова:** орексин; рецепторы орексина; дофамин; пищевая зависимость; гипоталамус.

## Как цитировать:

Лебедев А.А., Бессолова Ю.Н., Ефимов Н.С., Бычков Е.Р., Карпова И.В., Тиссен И.Ю., Магаррамова Л.А., Косякова Г.П., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Самостимуляция латерального гипоталамуса пороговой силой тока вызывает эмоциональное переедание в условиях пищевой самодепривации у сытых крыс: роль орексиновой и дофаминергической систем мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 4. С. 421–429. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>

Research article

# Lateral hypothalamic self-stimulation with threshold current intensity induces emotional overeating in self-deprivation paradigm in well-fed rats: Role of orexin and dopaminergic systems of the brain

Andrei A. Lebedev, Yulia N. Bessolova, Nikolay S. Efimov, Eugenio R. Bychkov, Inessa V. Karpova, Ilja Yu. Tissen, Leila A. Magarramova, Galina P. Kosyakova, Vladimir V. Rusanovskii, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Emotional overeating in forms of compulsive overeating, or bulimia nervosa, and binge eating disorder (BED) is underlying the basis of eating disorders. In particular, binge eating disorder is included in ICD-10 as a form of nonchemical dependence.

**AIM:** The participation of the orexin and dopamine systems of the brain was studied in conditions of food self-deprivation caused by self-stimulation of the lateral hypothalamus.

**METHODS:** To reproduce the self-stimulation of the lateral hypothalamus, male Wistar rats were trained to press the pedal in Skinner box. After training, rats received a food deprivation, a feeder was placed in the Skinner box, and a conditioned reflex on food reinforcement was developed in rats for 5 days. The food self-deprivation reaction was observed in these rats with a stimulating current intensity of 10% and above the threshold for self-stimulation.

**RESULTS:** "Hungry" animals pressed the pedal for hypothalamic self-stimulation and did not distract to the feeding trough. Food reactions were observed only when using the threshold current. Then rats received a free access to food, but the animals, pressing the pedal for self-stimulation, continued food intakes for many times and eat up to 60 seeds in 10 minutes of the experiment. Dopamine receptor D2/D3 antagonist sulpiride at doses of 5 and 20 mg/kg ip and orexin receptor antagonists OX1RSB-408124 and OX2R TCS 29 0.5 mg/ml, 20 µl intranasally were used. Sulpiride administration in "fed" rats decreased both the eating behavior and the reinforcing properties of electrical stimulation in food self-deprivation testing. At the same time, SB-408124 administration induced a decrease in the number of seeds eaten, but the number of pedal presses increased. Administration of OX2R TCS 29 had no effect.

**CONCLUSIONS:** The conclusion was made about the selectivity of the orexin A OX1RSB-408124 antagonist for emotional eating forms compared with the D2/D3 receptor antagonist dopamine sulpiride.

**Keywords:** orexin; orexin receptors; dopamine; food addiction; hypothalamus.

**To cite this article:**

Lebedev AA, Bessolova YuN, Efimov NS, Bychkov ER, Karpova IV, Tissen IYu, Magarramova LA, Kosyakova GP, Rusanovskii VV, Shabanov PD. Lateral hypothalamic self-stimulation with threshold current intensity induces emotional overeating in self-deprivation paradigm in well-fed rats: Role of orexin and dopaminergic systems of the brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):421–429. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>

Received: 12.10.2021

Accepted: 17.11.2021

Published: 29.12.2021

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы изучению нехимических форм зависимости, в частности пищевой и игровой, принадлежит особая роль [1, 2, 8]. Формы эмоционального переедания (импульсивное переедание — compulsive overeating, булимия — bulimia nervosa, компульсивное переедание — binge eating disorder, BED) лежат в основе нарушений пищевого поведения. Форма BED, в частности, включена в МКБ-10 в качестве нехимической формы зависимости [8]. Эпизоды активности, связанные с увеселительными встречами и принятием алкоголя, характеризуются компульсивным, не гомеостатическим потреблением необычно большого количества высококачественной пищи в короткий период времени. Даже если индивид не испытывает голод, пищу потребляет значительно быстрее, чем обычно, до ощущения перенасыщения. Как описано в DMS-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), эти эпизоды сопровождаются субъективным чувством потери контроля потребления пищи и связаны с чувством страдания, отвращения, депрессией и чувством вины за переедание. В связи с этим оно часто наблюдается в одиночестве. BED представляет собой особенность нервной булимии, когда за эпизодами безудержного пищевого потребления следует поведение, направленное на избегание увеличения веса. Интенсивные и постоянные эпизоды компульсивного поведения, направленного на быстрое потребление пищи, представляют собой типичные явления при BED. Критериями диагностики для BED в DSM-IV-TR являются эпизоды компульсивного переедания не менее двух дней в неделю в течение 6 мес. BED ассоциируется с медицинскими и психиатрическими показаниями, и от него страдает приблизительно 5 % взрослого населения, что в значительной степени способствует ожирению и связанными с ним формами патологии [10].

Для изучения BED в эксперименте у животных в настоящее время используется ряд методов тестирования потребления высококалорийной пищи и жидкости [8]. Существует три наиболее часто используемых модели: модель с повторным доступом к раствору сахара, когда формируется тип поведения, подобный эффектам наркотических средств; модель, где чередуются диета и стрессорное воздействие (футшок), что сопровождается подачей лакомства (вкусной пищей); наконец, модель, когда при ограниченном доступе к высокожирной пище развивается компульсивное переедание. Показано, что при компульсивном переедании у животных активируются системы подкрепления головного мозга, включая дофамин, опиоиды, холинергические системы, серотонин и ГАМК. При этом поведенческие и нейронные механизмы BED отличаются от простого, не компульсивного, потребления вкусной и высоко калорийной пищи [8].

BED можно вызвать и с помощью электрической стимуляции латерального гипоталамуса у сытых животных,

которая вызывает как потребление пищи, так и реакцию самостимуляции [1, 13].

Посылкой для выполнения настоящей работы послужили данные об участии ряда нейробиохимических систем, в частности, орексиновой системы мозга, в регуляции нейронных популяций латерального гипоталамуса для пищевого поведения и механизмов эмоционального подкрепления мозга [4, 6]. Показано, что орексины головного мозга и их рецепторы модулируют потребление пищи, возбуждение, реакции на стресс и употребление аддитивных средств [3, 5]. Моделирование и изучение эффектов активации гипоталамуса с точки зрения воспроизведения нехимических зависимостей (в частности, компульсивного переедания) ранее не проводились.

Цель настоящей работы — доказать адекватность изучения механизмов BED на модели пищевой самодепривации [13] у сытых крыс. До настоящего времени реакция самодепривации, то есть самоизоляция животного от пищи при электрической самостимуляции мозга, изучалась исключительно у животных с пищевой депривацией [13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 23 крысах-самцах Вистар массой 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к пище (сухой брикетированный корм) и воде в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре  $22 \pm 2$  °C. При пищевой депривации животных содержали в условиях специальной диеты — кормили ежедневно, ограничивая время доступа к пище четырем часам, при свободном доступе к воде. Соответственно, перед каждым тестированием выдерживалась пищевая депривация в течение 20 ч.

Все эксперименты были выполнены в соответствии с правилами, указанными в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС), Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.), Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990) и с одобрения комитета по этике Института экспериментальной медицины.

Крысам вживляли электроды с помощью стереотаксического прибора в латеральный гипоталамус согласно атласу [11] по следующим координатам:  $AP = 2,5$  мм назад от брегмы,  $L = 2,0$  мм от сагиттального шва,  $H = 8,4$  мм от поверхности черепа. Через 10 дней начинали поведенческие эксперименты. Дизайн каждого опыта включал следующие этапы:

1. Для воспроизведения самораздражения мозга крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера ( $35 \times 12 \times 21$  см). Анализировали число нажатий педали и порог реакции самостимуляции (в мкА).

2. Отбор крыс для эксперимента. Крыс, содержащихся при свободном доступе к пище («сытые» крысы), помещали в камеру с кормушкой, наполненной жареными подсолнечными семечками без кожуры, и включали электрическую стимуляцию латерального гипоталамуса в навязанном режиме. Для экспериментов отбирали крыс, которые обнюхивали кормушку, но не проявляли пищевой реакции при стимуляции гипоталамуса. Крыс, которые осуществляли поедание пищи в ответ на стимуляцию гипоталамуса, использовали в дальнейшем для изучения вызванного стимуляцией мозга пищевого поведения [1].

3. Крыс, содержащихся в условиях специальной диеты с пищевой депривацией («голодные» крысы), помещали в камеру Скиннера с кормушкой, отключали педаль и в течение 5 дней регистрировали пищевое поведение по 20 мин. Электрической навязанной стимуляции в этом случае не производили.

4. В камере Скиннера включали педаль, помещали кормушку и у «голодных» крыс проверяли наличие реакции самодепривации. Крысы нажимали на педаль и не подходили к кормушке при использовании надпороговых значений силы тока. Подходы к кормушке наблюдали только при пороговой силе тока для самостимуляции.

5. На следующий день силу стимулирующего тока снижали до пороговой, включали педаль, помещали кормушку и у «голодных» крыс производили оценку реакции самостимуляции и пищевого поведения (число съеденных семечек и число подходов к кормушке) за 10 мин. Опыт повторяли 3 последовательных дня, после чего животных переводили на режим свободного доступа к пище.

6. Эксперименты возобновляли через 2 дня после изменения режима кормления. В камере Скиннера включали педаль, помещали кормушку и производили оценку реакции самостимуляции пороговыми значениями силы тока и оценку пищевого поведения (число съеденных семечек и число подходов к кормушке) за 10 мин у «сытых» крыс. Опыт повторяли 3 последовательных дня.

7. На следующий день за 20 мин до тестирования «сытым» крысам вводили исследуемые препараты. В камере Скиннера включали педаль, помещали кормушку и оценивали реакцию самостимуляции пороговыми значениями силы тока и пищевое поведение (число съеденных семечек и число подходов к кормушке) за 10 мин.

При отборе крыс (этап 2) электрическую стимуляцию латерального гипоталамуса производили в навязанном режиме (серии прямоугольных импульсов отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,5 с, интервалы между сериями импульсов 0,5 с) 2 мин пороговыми и 2 мин надпороговыми значениями (50 % выше порога, мкА). Порог возникновения реакций нажатия на педаль при самостимуляции определяли сериями нарастающего и снижающего тока в автоматическом режиме (этап 1). Сначала в камере Скиннера подавался ток в навязанном режиме нарастающими порциями

(priming stimulation) длительностью по 5 с до появления стойких нажатий педали. Затем повышали силу тока на 20 % от пороговых значений, когда наблюдали выраженную реакцию самостимуляции, и включали режим снижения силы тока (шаг 5 мкА длительностью стимуляции 5 с) до появления отказа от нажатий педали. Процедуру поиска пороговых значений силы тока повторяли 2 раза. При совпадении значений силы тока, полученных с использованием нарастающего и снижающего режимов, его считали порогом реакции самостимуляции.

В качестве фармакологических препаратов-анализаторов использовали антагонист D2/D3-рецепторов дофамина сульпирид (Sigma, США) в дозах 5 и 20 мг/кг в/бр, селективный антагонист рецепторов орексина OX1RSB-408124 (N-(6,8-Difluoro-2-methyl-4-quinolinyl)-N'-[4-(dimethylamino)phenyl]urea, cat. No. S2694) и селективный антагонист рецепторов орексина TCSOX2R29 (Sigma, США), разведенные в дистиллированной воде 0,5 мг/мл. Вводили растворы интраназально в дозе 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю). В качестве контроля использовали внутривентрикулярное и интраназальное введения 0,9 % раствора хлорида натрия (изотонический раствор). Учитывая хронический характер эксперимента (продолжительность опыта в среднем 30–40 дней для каждой крысы), фармакологические агенты вводили каждому животному повторно с интервалом не менее 5 дней между введениями таким образом, что одна прооперированная крыса получала одно и то же фармакологическое вещество 3–4 раза. Учитывали общее число опытов (их было 10–12 для каждого вещества), а не только число исследованных животных.

Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента – Ньюмена – Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев применяли критерий Краскала – Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин применяли критерий нормальности Колмогорова – Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было показано, что при стимуляции латерального гипоталамуса пороговой для активации поведения силой тока в камере с кормушкой в 38 % случаев «сытые» крысы проявляли пищевую консуматорную реакцию (поедание пищи). В остальных случаях животные проявляли ориентировочно-исследовательскую реакцию около кормушки (табл. 1). При использовании надпороговой силы тока (50 % выше порога, мкА) в камере с кормушкой «сытые» крысы проявляли пищевую консуматорную реакцию (поедание пищи) в 45 % случаев. Несмотря на повышение силы тока, в 55 % случаев животные продолжали проявлять только ориентировочно-исследовательскую реакцию около кормушки. Для снятия вопроса о том,

**Таблица 1.** Влияние навязанной электрической стимуляции латерального гипоталамуса на ориентировочно-исследовательскую реакцию и пищевое поведение у «сытых» крыс

Параметры навязанной электростимуляции	Число опытов, где крысы не потребляли пищу	Число опытов, где крысы потребляли пищу	Общее количество опытов
Пороговая электростимуляция латерального гипоталамуса	68	43	111
Надпороговая электростимуляция латерального гипоталамуса (50 % выше порога)	62	49	111

**Таблица 2.** Исследование реакции пищевой самодепривации, вызванной электрической самостимуляцией латерального гипоталамуса у «голодных» крыс

Параметры электрической самостимуляции	Число нажатий на педаль за 10 мин	Число подходов к кормушке за 10 мин	Число съеденных семечек за 10 мин
Пороговая электростимуляция	115,5 ± 13,1	12,2 ± 4,5	49,1 ± 1,6
Надпороговая электростимуляция (10 % выше порога)	214 ± 35,6*	2,4 ± 0,5*	3,9 ± 0,6*
Надпороговая электростимуляция (20 % выше порога)	283 ± 41,3*	0**	0**

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  — по сравнению с показателями пороговой электростимуляции.

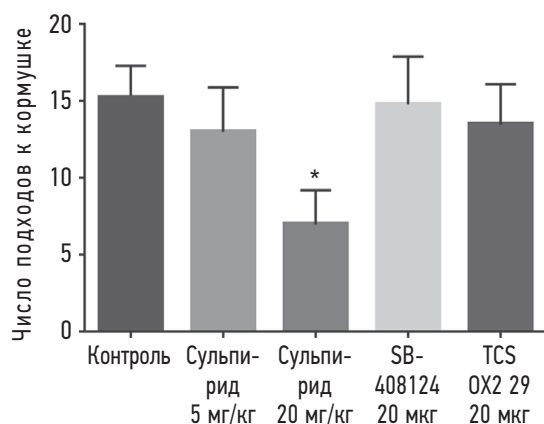
что при самодепривации «сытых» крыс пищевая реакция наблюдается в результате прямой электрической стимуляции гипоталамуса, в эксперимент брали животных, которые при повторном тестировании проявляли только ориентировочно-исследовательскую реакцию около кормушки при стимуляции мозга.

На следующем этапе экспериментальных крыс с пищевой депривацией помещали в камеру Скиннера с кормушкой, отключали педаль и в течение 5 дней вырабатывали обстановочный условный рефлекс при пищевом подкреплении. В первые 3 дня выработки животные проявляли генерализованную активность, наблюдались попытки нажатия педали (до этого крыс тестировали на наличие реакции самостимуляции), локомоции, обнюхивания, стойки, стойки с упором на стенки камеры, груминг. На 4-й и 5-й дни тестирования наблюдалось исключительно пищевое консуматорное поведение. На следующем этапе эксперимента включали педаль и у «голодных» крыс проверяли наличие реакции пищевой самодепривации. При использовании надпороговых значений силы тока (10 % и выше порога для возникновения реакции самостимуляции) животные нажимали на педаль и не подходили к кормушке (табл. 2). При увеличении длительности эксперимента до 1,5 ч пищевого поведения не наблюдалось. Пищевая реакция с промежуточными реакциями самостимуляции наблюдалась только при использовании пороговых значений силы тока.

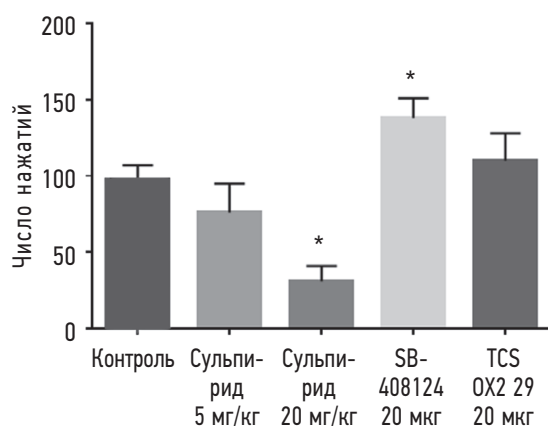
После тестирования реакции самодепривации у крыс с пищевой депривацией ее исследовали у «сытых» животных. У животных производили оценку реакции самостимуляции пороговыми значениями силы тока и пищевого поведения (число съеденных семечек и число подходов

к кормушке) за 10 мин. Опыт повторяли 3 последовательных дня. При повторении в следующие 3 дня эксперимента с использованием пороговых значений силы тока число подходов к кормушке, съеденных семечек и нажатий педали практически не менялось. На следующий день производили введение исследуемого вещества. Включали педаль, помещали кормушку и у «сытых» крыс оценивали реакцию самостимуляции пороговыми значениями силы тока и пищевое поведение (число съеденных семечек и число подходов к кормушке) за 10 мин. При введении антагониста D2/D3-рецепторов дофамина сульпирида в дозе 5 мг/кг в/бр число подходов к кормушке практически не снижалось, число съеденных семечек и число нажатий педали снижались не существенно (рис. 1). При введении антагониста D2/D3-рецепторов дофамина сульпирида в дозе 20 мг/кг число подходов к кормушке и число съеденных семечек снижались более чем в 2 раза, соответственно с  $15,2 \pm 2,4$  до  $7,1 \pm 2,5$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, 3), а число нажатий педали для самостимуляции — более чем в 3 раза, с  $97,6 \pm 10,6$  до  $31,3 \pm 10,2$  ( $p < 0,05$ ). После интраназального введения селективного антагониста рецепторов орексина А OX1RSB-408124 (20 мкл, 0,5 мг/мл) наблюдали достоверное снижение числа съеденных семечек с  $15,2 \pm 2,4$  до  $14,8 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ), а число нажатий педали достоверно увеличивалось с  $97,6 \pm 10,6$  до  $138,2 \pm 23,4$  ( $p < 0,05$ ). Число подходов к кормушке существенно не изменялось. После интраназального введения селективного антагониста рецепторов орексина TCSOX2R29 (20 мкл, 0,5 мг/мл) не наблюдалось достоверных изменений числа съеденных семечек, подходов к кормушке и числа нажатий педали для самостимуляции (рис. 3).

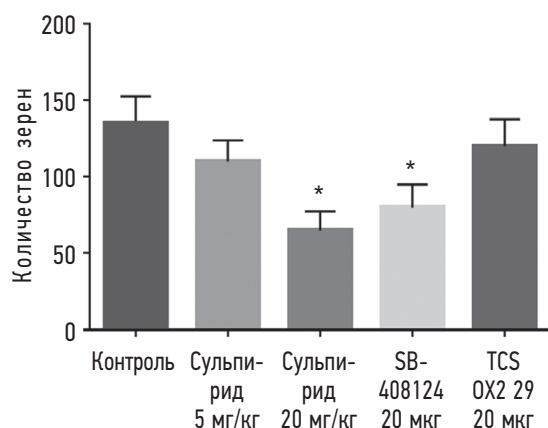




**Рис. 1.** Влияние сульпирида, SB-408124 и TCSOX2 29 на число нажатий педали для самостимуляции в тесте самодепривации при пороговой силе тока у «сытых» крыс. \*  $p \leq 0,05$  в сравнении с контрольной группой животных



**Рис. 2.** Влияние сульпирида, SB-408124 и TCSOX2 29 на число подходов к кормушке в тесте самодепривации при пороговой силе тока у «сытых» крыс. \*  $p \leq 0,05$  — по сравнению с контрольной группой животных



**Рис. 3.** Влияние сульпирида, SB-408124 и TCSOX2 29 на количество съеденных зерен в тесте самодепривации при пороговой силе тока у «сытых» крыс. \*  $p \leq 0,05$  — по сравнению с контрольной группой животных

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе показано, что у «голодных» крыс наблюдалась реакция пищевой самодепривации. Пищевая реакция с промежутками реакции самостимуляции отмечалась

только при использовании пороговых значений силы тока. При надпороговых значениях силы тока (на 10 % и выше пороговых для самостимуляции) наблюдались исключительно нажатия педали и отсутствие подходов к кормушке (табл. 2). При увеличении длительности эксперимента до 1,5 ч пищевого поведения не наблюдалось. Это подтверждается данными литературы. Феномен пищевой самодепривации наблюдается, когда у «голодных» крыс имеются в наличии и пища, и педаль для самостимуляции [14]. Показано, что в условиях выбора самостимуляции гипоталамуса и пищи крысы всегда выбирают самостимуляцию, даже в течение длительных периодов пищевой депривации. В то же время у крыс с электродами вне области гипоталамуса эти эффекты не наблюдались [13]. В случае пищевой самодепривации, вызванной электрической самостимуляцией, активируются нейронные механизмы, которые связаны с потреблением пищи [14]. Самодепривация отражает простое предпочтение более сильного подкрепляющего действия самостимуляции, чем потребление пищи. Таким образом, пищевая самодепривация, вызванная реакцией самостимуляции, определяется, по-видимому, наибольшей силой подкрепляющего действия электрической стимуляции мозга, чем прием пищи. Это подтверждается данными о том, что пищевая самодепривация наблюдается при локализации электрода в латеральном гипоталамусе или вентральной области покрышки, зонах с наименьшими порогами для самостимуляции. Вывод о силе подкрепления также основан на данных о повышении и снижении пищевой самодепривации при изменении параметров самостимуляции мозга [13].

В настоящей работе мы впервые провели оценку реакции самодепривации у «сытых» крыс, используя пороговые значения силы тока (когда наблюдаются первые нажатия педали при самостимуляции латерального гипоталамуса). В данном случае моделируется ситуация у крыс, аналогичная описанию компульсивного переедания в DMS-IV-TR у людей. В опытах использовали животных, у которых прямая стимуляция гипоталамуса вызывает не пищевую, а только ориентировочную реакцию у кормушки. Таким образом, пищевая реакция сытых крыс при самодепривации наблюдается не в результате прямой электрической стимуляции гипоталамуса. Кормушка и педаль оказываются прагматически разными обстановочными сигналами, вызывающими общий активационный фон эмоционально-мотивационной сферы. Можно предположить, что это состояние подобно тому, которое возникает при развитии компульсивного переедания у человека. В работе показано, что у крыс, содержащихся при свободном доступе к пище, в процессе реализации реакции самостимуляции наблюдаются многократные побежки к кормушке и проявление пищевой консуматорной реакции. Как известно, BED относится к нехимической зависимости и, по-видимому, формируется подобно другим видам аддиктивного поведения. Поэтому эксперимент с самодепривацией у сытых

крыс повторяли каждый день в течение трех дней, что соответствует классическому протоколу выработки условной реакции предпочтения места. Показано, что при введении антагониста D2/D3-рецепторов дофамина сульпирида число подходов к кормушке, число съеденных семечек и число нажатий педали при самостимуляции дозозависимо снижались. Другими словами, в процессе реализации пищевой самодепривации снижались и пищевое поведение, и подкрепляющие свойства электрической стимуляции. В то же время при введении антагониста рецепторов орексина А OX1RSB-408124 наблюдалось снижение числа съеденных семечек, а число нажатий педали достоверно увеличивалось. При введении антагониста рецепторов орексина TCSOX2R 29 (20 мкл, 0,5 мг/мл) не наблюдалось достоверных изменений числа съеденных семечек, подходов к кормушке и числа нажатий педали для самостимуляции (рис. 1–3). Таким образом, наши исследования показали специфичность антагониста рецепторов орексина А первого типа OX1RSB-408124 в отношении пищевых реакций при самодепривации у сытых крыс. Это во многом согласуется с данными литературы. Известно, что орексины и их рецепторы модулируют потребление пищи, возбуждение, стресс и употребление аддиктивных средств [3, 5]. Показано, что антагонисты OX1R GSK1059865 и OX1/OX2R SB-649868, но не антагонист TCSOX2R 29, снижали BED у самок крыс в дозах, которые не вызывают сон. В данной работе высоко предпочитаемую пищу (лакомство) подавали в режиме с тремя циклами ограничения питания и стрессорным воздействием [12].

В последние годы чрезмерное потребление пищи в условиях эмоциогенной среды (способствующей выработке компульсивного переедания) связывают с изменениями в мозге, подобными таковым, которые наблюдаются при формировании зависимости [9]. Показано, что у пациентов с нервной булимией и BED в стриатуме может изменяться содержание дофамина, аналогичное тому, которое наблюдается после принятия наркотика [9]. При этом высвобождение дофамина и его рецепторное связывание у животных при компульсивном переедании напоминает ответ на введение наркотика [15]. Орексигенные нейропептиды, которые синтезируются в латеральном гипоталамусе, могут модулировать активность нейронов вентральной области покрышки и вентрального стриатума. В частности, орексин-содержащие нейроны посылают проекции из латерального гипоталамуса к вентральной области покрышки,

где OX1R играют ключевую роль в регуляции выброса дофамина мезолимбической системой мозга и таким образом вовлекаются в эффекты различных наркотиков и механизмов зависимости [7]. Кроме того, эпизоды компульсивного переедания могут контролироваться через влияние на процессы вознаграждения и подкрепления высоко предпочитаемой пищи (лакомства). В связи с этим нейроны латерального гипоталамуса, содержащие орексин, являются ключевым звеном для пищевого вознаграждения и активируются сигналами вознаграждения, такими как пища или наркотика. При этом стимуляция нейронов латерального гипоталамуса, содержащих орексин, приводит к возобновлению принятия наркотика у крыс [14].

## ВЫВОДЫ

1. Самостимуляция латерального гипоталамуса пороговой силой тока вызывает эмоциональное переедание в условиях пищевой самодепривации у сытых крыс.

2. Антагонист орексина OX1RSB-408124, но не TCSOX2R 29, селективно снижает пищевое поведение по сравнению с действием антагониста D2/D3-рецепторов дофамина сульпирида в модели самодепривации, вызванной электрической самостимуляцией латерального гипоталамуса.

3. Метод пищевой самодепривации, вызванной электрической самостимуляцией латерального гипоталамуса у сытых крыс, является перспективной и адекватной моделью для исследования элементов пищевой зависимости в эксперименте.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедев А.А., Бессолова Ю.Н., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Простой метод изучения орексигенных и подкрепляющих эффектов при электрической стимуляции латерального гипоталамуса у крыс // Вопросы наркологии. 2018. № 1. С. 39–47.
2. Лебедев А.А., Хохлов П.П., Якушина Н.Д., и др. Фармакологический и биохимический анализ участия пептидной системы грелина в поведенческих проявлениях игровой зависимости

у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 6. С. 16–20.

3. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 34–42. DOI: 10.17816/RCF16134-42

4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Подкрепляющие свойства психоактивных веществ модулируются системой пептидов орексина головного мозга // Наркология. 2016. Т. 15, № 4. С. 27–33.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Возможное взаимодействие рецепторов орексина и опиоидов в структурах расширенной миндалины при оценке подкрепляющих эффектов спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Вопросы наркологии. 2017. № 2–3. С. 155–168.
6. 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.
7. Cason A.M., Aston-Jones G. Role of orexin/hypocretin in conditioned sucrose-seeking in female rats // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 86. P. 97–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.07.007
8. Cowin R.L., Avena N.M., Boggiano M.M. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating // *Physiol Behav*. 2011. Vol. 104. No. 1. P. 87–97. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041

9. Gearhardt A.N., Yokum S., Orr P.T., et al. Neural Correlates of Food Addiction // *Arch Gen Psychiatry*. 2011. Vol. 68. No. 8. P. 808–816. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.32
10. Yilmaz Z., Javaras K.N., Baker J.H., et al. Neural correlates of food addiction // *J Adolesc Health*. 2017. Vol. 61. No. 2. P. 140–146. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.04.001
11. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. 214 p.
12. Piccoli L., 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. P. 1999–2011. DOI: 10.1038/npp.2012.48
13. Rossi R.R., Stutz R.M. Intensity generalization with positively reinforcing intracranial stimulation // *Physiol Psychol*. 1978. Vol. 6. No. 2. P. 204–208. DOI: 10.1016/0031-9384(78)90126-9
14. Stuber G.D., Wise R.A. Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward // *Nature*. 2016. Vol. 2. P. 198–205. DOI: 10.1038/nn.4220
15. Wang G.J., Geliebter A., Volkow N.D., et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder // *Obesity*. 2011. Vol. 19. No. 8. P. 1601–1608. DOI: 10.1038/oby.2011.27

## REFERENCES

1. Lebedev AA, Bessolova YuN, Bychkov ER, Shabanov PD. A simple method for studying both orexigenic and reinforcing effects during electrical stimulation of the lateral hypothalamus of rats. *Journal of addiction problems*. 2018;(1):39–47. (In Russ.)
2. Lebedev AA, Khokhlov PP, Yakushina ND, et al. Pharmacological and Biochemical Analysis of Participation of the Ghrelin Peptide System in Behavioral Manifestations of Gambling In Rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(6):16–20. (In Russ.)
3. Tissen IY, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(1):34–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16134-42
4. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. The reinforcing properties of psychoactive drugs are modulated by the brain orexin peptides system. *Narcology*. 2016;15(4):27–33. (In Russ.)
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Azarenko SV. A possible interaction of orexin and opioid receptors of the extended amygdala structures in the reinforcing effects of spontaneous and activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Journal of addiction problems*. 2017;(2–3):155–168. (In Russ.)
6. 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. (In Russ.)

7. Cason AM, Aston-Jones G. Role of orexin/hypocretin in conditioned sucrose-seeking in female rats. *Neuropharmacology*. 2014;86:97–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.07.007
8. Cowin RL, Avena NM, Boggiano MM. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. *Physiol Behav*. 2011;104(1):87–97. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041
9. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, et al. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):808–816. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.32
10. Yilmaz Z, Javaras KN, Baker JH, et al. Neural correlates of food addiction. *J Adolesc Health*. 2017;61(2):140–146. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.04.001
11. König KP, Klippel AA. *A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem*. Baltimore, 1963. 214 p.
12. Piccoli L, 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;37:1999–2011. DOI: 10.1038/npp.2012.48
13. Rossi RR, Stutz RM. Intensity generalization with positively reinforcing intracranial stimulation. *Physiol Psychol*. 1978;6(2):204–208. DOI: 10.1016/0031-9384(78)90126-9
14. Stuber GD, Wise RA. Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nature*. 2016;2:198–205. DOI: 10.1038/nn.4220
15. Wang GJ, Geliebter A, Volkow ND, et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity*. 2011;19(8):1601–1608. DOI: 10.1038/oby.2011.27

## ОБ АВТОРАХ

\***Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; адрес: Россия, 199376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;  
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. Biol. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory; address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;  
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru



## ОБ АВТОРАХ

**Юлия Николаевна Бессолова**, аспирант;  
e-mail: juliannna\_7@mail.ru.

**Николай Сергеевич Ефимов**, аспирант;  
e-mail: juliannna\_7@mail.ru.

**Евгений Рудольфович Бычков**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru.

**Инесса Владимировна Карпова**, канд. биол. наук, ст. н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com.

**Илья Юрьевич Тиссен**, канд. биол. наук, ст. н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; SPIN: 9971-3496 e-mail: iljatis@mail.ru.

**Лейла Араслан кызы Магаррамова**, аспирант;  
e-mail: lemag-90@yandex.ru.

**Галина Павловна Косякова**, канд. биол. наук, н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7211-7839>; e-mail: galkos1@mail.ru

**Владимир Васильевич Русановский**, д-р мед. наук, профессор, н. с.; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Yulia N. Bessolova**, Postgraduate student;  
e-mail: juliannna\_7@mail.ru

**Nikolay S. Efimov**, Postgraduate student;  
e-mail: juliannna\_7@mail.ru

**Eugenii R. Bychkov**, Cand. Sci. Biol. (Pathophysiology), Head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Inessa V. Karpova**, Cand. Sci. Biol. (Physiology), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

**Ilja Yu. Tissen**, Cand. Sci. Biol. (Pharmacology), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496 e-mail: iljatis@mail.ru

**Leila A. Magarramova**, Postgraduate student;  
e-mail: lemag-90@yandex.ru

**Galina P. Kosyakova**, Cand. Sci. (Biol.), Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7211-7839>; e-mail: galkos1@mail.ru

**Vladimir V. Rusanovskii**, Dr. Sci. Med., Professor, Senior Researcher; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru