

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF562841>

Научная статья



# Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс

А.А. Лебедев<sup>1</sup>, С.С. Пюрвеев<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Надбитова<sup>1</sup>, А.В. Лизунов<sup>1</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>,  
В.В. Лукашкова<sup>1</sup>, Н.Р. Евдокимова<sup>1</sup>, М.А. Нетеса<sup>1</sup>, В.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.** Факторы, которые могут вызывать эпизоды компульсивного (приступообразного) переедания, включают психические и физические стрессы, ограничения в питании высококалорийной пищи. В модели компульсивного переедания на грызунах показано, что прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывает компульсивное переедание независимо от увеличения массы тела.

**Цель** — исследование действия нового антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание у половозрелых крыс, вызванное материнской депривацией в раннем онтогенезе.

**Материалы и методы.** Животных со 2-го по 12-й день после рождения на 180 мин отлучали от матери, в опытах использовали самцов в возрасте 90–100 дней. При выработке компульсивного переедания животные получали в течение 1 ч диету с высоким содержанием углеводов (смесь на основе шоколадной пасты «Nutella») каждый день или каждый третий день в течение 1,5 мес. За 15 мин до кормления шоколадную пасту помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. Агрелакс, новый антагонист рецепторов грелина, вводили интраназально в дозе 1 мкг / 1 мкл, 20 мкл в течение 7 дней.

**Результаты.** Материнская депривация вызывала компульсивное переедание высококалорийной пищи у половозрелых крыс. При выдаче шоколада 3 раза в неделю в группе с материнской депривацией его потребление увеличилось ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы. После курса введения агрелакса потребление шоколада достоверно не отличалось от показателя в контрольной группе. Суточное потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения агрелакса, так и после. При выдаче шоколада ежедневно у крыс с материнской депривацией пищевая зависимость не вырабатывалась. При этом агрелакс не вызывал изменения потребления шоколада относительно контрольной группы.

**Заключение.** Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в онтогенезе.

**Ключевые слова:** компульсивное переедание; материнская депривация; агрелакс; грелин.

## Как цитировать:

Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Лизунов А.В., Бычков Е.Р., Лукашкова В.В., Евдокимова Н.Р., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. 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. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF562841>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF562841>

Research Article

# Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax

Andrei A. Lebedev<sup>1</sup>, Sarnig S. Purveev<sup>1,2</sup>, Natalia D. Nadbitova<sup>1</sup>, Aleksey V. Lizunov<sup>1</sup>, Eugenii R. Bychkov<sup>1</sup>, Valeriya V. Lukashkova<sup>1</sup>, Natalia R. Evdokimova<sup>1</sup>, Maria A. Netesa<sup>1</sup>, Viktor 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:** Factors that may trigger episodes of binge eating include mental and physical stress, dietary restrictions of high-calorie foods. In a rodent model it has been shown that intermittent consumption of high-calorie foods causes binge eating regardless of body weight gain.

**AIM:** To investigate the effect of a novel ghrelin receptor antagonist Agrelax on binge eating in adult rats after maternal deprivation in early ontogeny.

**MATERIALS AND METHODS:** Animals were weaned for 180 min from day 2 to day 12 after birth; males 90–100 days of age were used in the experiments. In the development of binge eating, animals received a high-carbohydrate diet (Nutella paste — based chocolate mixture) for 1 h every day or every third day for 1.5 months. Fifteen minutes before feeding, the chocolate paste was placed within 5 cm of reach with visual contact. Agrelax, a novel ghrelin receptor antagonist, was administered intranasally 1 µg/1 µl, 20 µl for 7 days.

**RESULTS:** Maternal deprivation induced binge eating of high-calorie foods in adult rats. When chocolate was given 3 times a week, its consumption increased ( $p < 0.001$ ) in the maternal deprivation group relative to the control group. After a course of administration of agrelax, chocolate consumption did not differ significantly from that in the control group. The daily consumption of standard food did not differ relative to the control group both before and after the course of agrelax administration. When chocolate was given daily, the maternal deprivation rats did not develop food addiction. At the same time agrelax did not induce a change in chocolate consumption relative to the control group.

**CONCLUSIONS:** The findings suggest new ways to synthesize pharmacological agents of peptide nature based on ghrelin and its antagonists for correction of food addiction caused by psychogenic stresses in ontogenesis.

**Keywords:** binge eating; maternal deprivation; agrelax; ghrelin.

## To cite this article:

Lebedev AA, Purveev SS, Nadbitova ND, Lizunov AV, Bychkov ER, Lukashkova VV, Evdokimova NR, Netesa MA, Lebedev VA, Shabanov PD. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF562841>

Received: 14.07.2023

Accepted: 21.07.2023

Published: 29.09.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройство компульсивного (приступообразного) переедания включает в себя прерывистое, чрезмерное потребление вкусной пищи в короткие периоды времени, и это поведение, в отличие от булимии или нервной анорексии, не сопровождается компенсаторным поведением [1]. Факторы, которые могут вызывать эпизоды компульсивного переедания, включают психические и физические стрессы, ограничения в питании высококалорийной пищи.

В модели на грызунах показано, что прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывает компульсивное переедание независимо от увеличения массы тела или ожирения [2]. Для грызунов исследован ряд моделей компульсивного переедания. Использовали модель с ограниченным доступом, которая включала в себя прерывистое воздействие источника жира, чтобы вызвать эпизоды переедания [2]. В эксперименте показано вовлечение в компульсивное переедание ряда нейромедиаторных систем, в частности, опиоидов, серотонина, дофамина и гормонов [3].

Грелин, орексигенный пептид, впервые идентифицированный и описанный в конце XX в., состоит из 28 аминокислот, преимущественно синтезируется эндокриноцитами слизистой оболочки кардиальной части желудка, в латеральной части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса и поступает в кровотока [4]. Известно три изоформы грелина — ацилированный грелин (ацетил-грелин), неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин — и две молекулярные формы рецептора грелина — GHSR1A и GHSR1B. Биологической активностью обладает только GHSR1A [4]. Грелиновые рецепторы локализируются в ЖКТ, надпочечниках, щитовидной железе, сердечной мышце и головном мозге: гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе, миндалине, ядрах ствола и неокортексе [4]. Грелин участвует в регуляции пищевого поведения, зависимости от психостимуляторов и алкоголя [5], в реакциях на стрессорные воздействия [6]. У пациентов с диагнозом компульсивного переедания наблюдались более низкие уровни периферического грелина перед едой, что может быть связано с нейрохимическими механизмами данного расстройства [7].

В настоящее время ощущается явный дефицит исследовательских работ, посвященных роли системы грелина в пищевой зависимости, не совсем ясны и механизмы влияния рецепторов грелина на системы подкрепления и эмоционального поведения при различных воздействиях среды. В ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» был создан пептидный антагонист грелина агрелакс, активный в отношении рецепторов GHSR1A грелина [8].

*Цель* — изучение действия нового антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание, вызванное материнской депривацией в раннем онтогенезе, у взрослых крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 32 самцах и 5 самках Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 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 в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

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

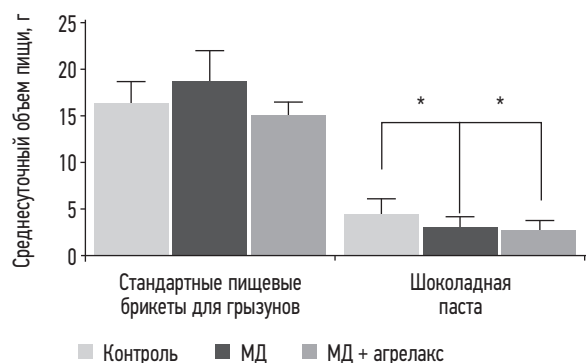
Животные были разделены на группы: группа 1 — не стрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете ежедневно; группа 1мд — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете ежедневно; группа 2 — не стрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю; группа 2мд — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю.

**Модель отлучения от матери.** Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен. После материнской депривации и молочного вскармливания крысят выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г.

**Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи.** Животные экспериментальных групп получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь на основе шоколадной пасты «Nutella») каждый день (группа 1мд) или каждый третий день (группа 2мд). Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадного пасты «Nutella» (Ferrero, Alba, Турин, Италия), измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении: 52 % шоколадной пасты, 33 % пищевых гранул

и 15 % воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм для крыс располагали внутри контейнера с металлической сеткой, подвешивая на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь с пастой «Nutella» подавалась в чашке; ручка чашки была вставлена в металлическую стенку клетки. За 15 мин до подачи кормушки с шоколадной пастой ее помещали в 5 см досягаемости от животных и при полном визуальном контакте. В течение 15 мин чашка, содержащая шоколадную пасту, была помещена внутрь контейнера с металлической сеткой, которая была подвешена на передней стенке клетки. Животное могло видеть пасту, а также ощущать ее запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла ее достигать. Эта манипуляция вызывала повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови [9]. Через 15 мин чашку помещали в клетку крыс, чтобы паста стала для них доступна. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали ее подачу еще в течение 30 дней. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа. Вес животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

На 6-й неделе эксперимента крысам вводили пептидный аналог антагониста грелина агрелакс интраназально в дозе 1 мкг / 1 мкл, 20 мкл в течение 7 дней, который был синтезирован в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» с помощью генно-инженерного метода [8].



**Рис. 1.** Влияние материнской депривации (МД) на потребление стандартного корма и шоколада при ежедневной выдаче шоколада. \* $p < 0,05$  относительно контрольной (интактной) группы животных

**Fig. 1.** The effect of maternal deprivation on the consumption of standard feed and chocolate during daily chocolate delivery. \* $p < 0.05$  relative to the control (intact) group of animals

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении влияния материнской депривации на потребление шоколада при ежедневной его выдаче показано, что среднее суточное потребление шоколада за 10 дней тестирования в группе 1мд снижалось ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной (интактной) группы 1, и также снижалось ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной (интактной) группы 1 после введения агрелакса. При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного корма выявлено, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 1мд не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 1 и также не отличалось от контрольной (интактной) группы 1 после введения агрелакса (рис. 1).

При изучении влияния материнской депривации на потребление шоколада при его выдаче 3 раза в неделю определено, что среднее суточное потребление шоколада за 10 дней тестирования в группе 2мд увеличивалось ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной (интактной) группы 2 и не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 2 после потребления стандартного корма. Среднее суточное потребление шоколада при его выдаче 3 раза в неделю за 10 дней тестирования в группе 2мд после введения агрелакса не отличалось относительно контрольной (интактной) группы 2 и также не отличалось от контрольной (интактной) группы 2 после потребления стандартного корма (рис. 2).



**Рис. 2.** Влияние материнской депривации (МД) на потребление стандартного корма и шоколадной пасты при выдаче шоколада 3 раза в неделю. Показано среднее суточное потребление. \*\* $p < 0,001$  относительно контрольной (интактной) группы животных

**Fig. 2.** The effect of maternal deprivation on the consumption of standard feed and chocolate paste when giving out chocolate 3 times a week. The average daily intake is shown. \*\* $p < 0.001$  relative to the control (intact) group of animals

Термин «пищевая зависимость» используется для описания компульсивного пищевого поведения, связанного с потерей контроля над едой [1, 2]. Пищевое поведение может регулироваться как гомеостатическими (связанными с потребностью / запасами энергии), так и гедоническими путями (дофаминергическая система вознаграждения мозга), которые контролируют потребление энергии и массу тела [10].

В настоящей работе производили выработку компульсивного переедания с помощью метода переедания высококалорийной пищи. Показано, что хронический стресс материнской депривации вызывает повышение признаков компульсивного переедания высококалорийной пищи. Эпизоды переедания вызываются после использования прерывистого воздействия источника углеводов и жиров в модели компульсивного переедания с ограниченным доступом [2]. В подтверждение преимуществ использования прерывистого режима подачи пищи при выработке компульсивного переедания свидетельствуют полученные нами данные о снижении потребления высококалорийной пищи у крыс после материнской депривации с ежедневным рационом питания. Элементы компульсивного переедания в поведении на фоне отмены шоколадной диеты наблюдались и у контрольной группы крыс, которая получала шоколадную пасту каждый день. Это можно объяснить включением в эксперимент элементов ожидания пищевого подкрепления в течение 15 мин при визуальном контакте с пищей, что согласуется с литературными данными [9].

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 [9]. 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 нейрохимических внутримозговых процессов в формировании компульсивного переедания становится критической [9].

Возможности для прямого исследования нейрохимических механизмов компульсивного переедания дает экспериментальное моделирование ряда его клинических проявлений. В эксперименте доказано вовлечение нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности, в его возникновение. Опиоидная, дофаминовая и серотониновая системы также участвуют в формировании положительных эмоций при компульсивном переедании [3]. Наряду с указанными основными медиаторами в механизмах компульсивного переедания, как видно в настоящей работе, вовлекается и система грелина.

Грелин действует в первую очередь в гипоталамусе и стимулирует поведение приема пищи, направленное на регуляцию энергетического гомеостаза [11]. Ранее в наших исследованиях показаны активация пищевого поведения и увеличение веса у крыс, выращенных в условиях хронического стресса выращивания в изоляции [12]. 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 при стрессе, по-видимому, являются кортиколиберин-продуцирующие (CRH) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показано, что введение грелина активирует эти нейроны [13]. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, служит также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, безымянную субстанцию и оболочку прилежащего ядра, являясь экстрагипоталамической системой CRH [13]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркогенов. Блокада CRH в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски и прилежащем ядре устраняет или значительно снижает активирующие эффекты аддиктивных средств [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе показано, что хронический стресс материнской депривации вызывает повышение признаков компульсивного переедания высококалорийной пищи. Интраназальное введение нового антагониста рецепторов грелина агрелакса снижает проявления пищевой зависимости у крыс после материнской депривации в условиях прерывистого потребления высококалорийных продуктов и предполагает новые пути синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в раннем онтогенезе. При изучении ежедневного потребления шоколада было показано, что среднее суточное потребление как до-, так и после введения агрелакса в группе с материнской депривацией снижалось ( $p < 0,005$ ) относительно контрольной группы, что говорит об отсутствии у них пищевой зависимости. Поэтому в основе выработки компульсивного переедания у крыс с материнской депривацией лежит прерывистое потребление высококалорийных вкусных продуктов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.А. Лебедев,



С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова, А.В. Лизунов, Е.Р. Бычков, В.В. Лукашкова, Н.Р. Евдокимова, М.А. Нетеса, В.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition,

analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.A. Lebedev, S.S. Pyurveev, N.D. Nadbitova, A.V. Lizunov, E.R. Bychkov, V.V. Lukashkova, N.R. Evdokimova, M.A. Netesa, V.A. Lebedev — writing an article, data analysis; P.D. Shabanov — editing an article, developing a 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 task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. 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, No. 9. P. 1357–1367. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803614
3. Nathan P., Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central  $\mu$ -opioid receptors and binge-eating behavior // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 12, No. 7. P. 995–1008. DOI: 10.1017/s146114570900039x
4. 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 Metab.* 2002. Vol. 87, No. 6. P. 2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739
5. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., Shabanov P.D. 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, No. 3. P. 415–421. DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
6. Patterson Z.R., 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, No. 4. P. 632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
7. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder // *J Nutr.* 2005. Vol. 135, No. 5. P. 1326–1330. DOI: 10.1093/jn/135.5.1326
8. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 1. С. 69–79. DOI: 10.17816/phbn321624
9. 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, No. 9. P. 1999–2011. DOI: 10.1038/npp.2012.48
10. Rossi M.A., Stuber G.D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding // *Cell Metab.* 2018. Vol. 27, No. 1. P. 42–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.021
11. 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, No. 10. ID e46321. DOI: 10.1371/journal.pone.0046321
12. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е., и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона // *Педиатр.* 2022. Т. 13, № 1. С. 25–34. DOI: 10.17816/PED13125-34
13. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents // *PloS one.* 2012. Vol. 7, No. 2. ID e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462
14. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology.* 2019. Vol. 5, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.3897/npharmacology.5.38389

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> edition.* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. 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

3. Nathan P, Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central  $\mu$ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):995–1008. DOI: 10.1017/s146114570900039x
4. 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 Metab*. 2002;87(6):2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739
5. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, Shabanov PD. 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
6. Patterson ZR, 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
7. 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
8. Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, et al. A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):69–79. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321624
9. 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
10. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab*. 2018;27(1):42–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.021
11. 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
12. Vetlugin EA, Bychkov ER, Abrosimov ME, et al. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):25–34. DOI: 10.17816/PED13125-34
13. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS one*. 2012;7(2):e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462
14. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(3):11–19. DOI: 10.3897/npharmacology.5.38389

## ОБ АВТОРАХ

**\*Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Сарнг Саналович Пюрвеев**, науч. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Наталья Дмитриевна Надбитова**, канд. мед. наук, научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; e-mail: natali\_805@mail.ru

**Алексей Владимирович Лизунов**, канд. биол. наук, научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; e-mail: izya12005@yandex.ru

**Евгений Рудольфович Бычков**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Валерия Владимировна Лукашкова**, аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова.

**Наталья Ремовна Евдокимова**, канд. биол. наук, научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Andrei A. Lebedev**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), professor, head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Sarng S. Pyurveev**, junior research associate, Department of Neuropharmacology; assistant professor; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Natalia D. Nadbitova**, Cans. Sci. (Med.), research associate, Department of Neuropharmacology; e-mail: natali\_805@mail.ru

**Aleksey V. Lizunov**, Cand. Sci. (Biol.), research associate, Department of Neuropharmacology; e-mail: izya12005@yandex.ru

**Eugenii R. Bychkov**, Cand. Med. Sci. (Pathophysiology), head of the Laboratory, Department of Neuropharmacology; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Valeriya V. Lukashkova**, postgraduate student, Department of Neuropharmacology.

**Natalia R. Evdokimova**, Cand. Sci. (Biol.), research associate, Department of Neuropharmacology; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Мария Алексеевна Нетеса**, аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; e-mail: saintula@gmail.com

**Виктор Андреевич Лебедев**, канд. биол. наук, научн. сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Maria A. Netesa**, postgraduate student, Department of Neuropharmacology; e-mail: saintula@gmail.com

**Viktor A. Lebedev**, Cand. Sci. (Biol.), research associate, Department of Neuropharmacology; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

**Petr D. Shabanov**, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), professor and head of the Department, Department of Neuropharmacology; ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru