

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

Влияние анторекса, нового антагониста рецепторов орексина, на компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе

А.А. Лебедев¹, С.С. Пюрвеев^{1, 2}, Н.Д. Надбитова¹, Е.Р. Бычков¹, А.В. Лизунов¹,
В.В. Лукашкова¹, Н.Р. Евдокимова¹, В.А. Лебедев¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. При исследовании элементов пищевой зависимости на животных моделях показано, что прерывистое потребление высококалорийной пищи вызывает ее проявления. Хронические стрессы в онтогенезе могут вызывать эпизоды компульсивного переедания или ограничения в питании типа анорексии.

Цель — изучение действия нового пептидного аналога орексина анторекса на компульсивное переедание, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе, у взрослых крыс.

Материалы и методы. В исследование использовали половозрелых крыс-самцов Вистар, которых после рождения со 2-го по 12-й день на 3 ч отлучали от матери, каждый третий день получали диету с высоким содержанием углеводов на 1 ч/день в течение 45 дней. При этом высококалорийную пищу за 15 мин до кормления помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. Анторекс вводили интраназально 7 дней в дозе 1 мкг / 1мкл, 20 мкл.

Результаты. Прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывало у крыс компульсивное переедание. После хронического стресса отлучения от матери наблюдалось повышение признаков компульсивного переедания. При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось. Интраназальные введения антагониста рецепторов орексина анторекса снижало проявления пищевой зависимости у крыс после отлучения от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой. Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения анторекса, так и после его введения.

Заключение. Полученные данные предполагают новые пути изучения и синтеза средств пептидной природы на основе орексина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости, вызванной хроническими стрессами в онтогенезе.

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

Как цитировать

Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Бычков Е.Р., Лизунов А.В., Лукашкова В.В., Евдокимова Н.Р., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Влияние анторекса, нового антагониста рецепторов орексина, на компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 1. С. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

Effect of antorex, a new antagonist of orexin receptors, on binge eating in rats caused by weaning from the mother in early ontogenesis

Andrei A. Lebedev¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Natalia D. Nadbitova¹, Eugenio R. Bychkov¹, Alexey V. Lizunov¹, Valeriya V. Lukashkova¹, Natalia R. Evdokimova¹, Viktor A. Lebedev¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Research on the elements of food addiction in animal models shows that its manifestations are attributed to intermittent consumption of high-calorie foods. Chronic stress in ontogenesis can cause episodes of binge eating or dietary restrictions such as anorexia.

AIM: This study aimed to investigate the effect of a new orexin receptor antagonist antorex on binge eating in a rat model of maternal neglect.

MATERIALS AND METHODS: Mature male rats weaned from their mothers for 3 h after birth from days 2 to 12 received a high-carbohydrate diet every third day for 1 h for 45 days. Moreover, high-calorie food was placed within 5 cm of visual contact 15 min before feeding. Antorex, an orexin receptor antagonist, was administered intranasally at a dose of 1 µg/1µL for a total of 20 µL for 7 days.

RESULTS: Intermittent consumption of high-calorie food products induced binge eating in rats. The frequency of the signs of binge eating increased after chronic weaning stress. The consumption of standard briquette feed was not altered. Intranasal administration of both the orexin receptor antagonist antorex reduced the manifestations of food addiction in rats after maternal deprivation under conditions of intermittent consumption of high-calorie food compared with controls. Standard food intake did not differ relative to the control group both before and after antorex administration.

CONCLUSIONS: The results suggest new ways to study and synthesize peptide drugs based on orexin and its antagonists for the correction of food addiction caused by chronic stress in ontogenesis.

Keywords: binge eating; maternal neglect; antorex; orexin.

To cite this article

Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, Bychkov ER, Lizunov AV, Lukashkova VV, Evdokimova NR, Lebedev VA, Shabanov PD. Effect of antorex, a new antagonist of orexin receptors, on binge eating in rats caused by weaning from the mother in early ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):67–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

Received: 02.11.2023

Accepted: 25.02.2024

Published: 29.03.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В модели компульсивного переедания на животных показано, что прерывистое потребление высококалорийной пищи вызывает компульсивное переедание независимо от увеличения веса тела [1]. Ранее был исследован ряд моделей компульсивного переедания для грызунов. Показано, что прерывистое воздействие высококалорийной пищи вызывает эпизоды переедания [1, 2]. При этом механизмом компульсивного переедания является изменение обмена ряда нейромедиаторных систем, в частности, дофамина, серотонина, норадреналина, опиоидов, а также гормонов стресса [2].

Гипоталамические нейропептиды орексины А и В участвуют в регуляции цикла сон – бодрствование, пищевом поведении и механизмах вознаграждения. Орексины синтезируются в латеральном гипоталамусе и взаимодействуют с нейронами через G-протеин ассоциированные орексиновые рецепторы 1-го и 2-го типов [3]. OX1R участвует в реакциях эмоционального поведения и реакциях избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный суточный ритм [4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [6]. Мишени действия орексина в головном мозге — гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [6].

Действие хронических и острых стрессов в онтогенезе приводит к значительным постстрессорным расстройствам [7]. Социальная депривация, материнское пренебрежение, физическое и сексуальное насилие в детстве связаны с отдаленными расстройствами эмоционального поведения и нарушением мотиваций [8]. В результате наблюдаются депрессии, повышение уровня тревожности и злоупотребление алкоголем и наркотиков [9]. Отлучение от матери (MS) в раннем онтогенезе вызывает у животных стойкие нарушения эмоциональных реакций и формирования зависимости от психоактивных средств [10].

В настоящее время ощущается явный недостаток научных работ, посвященных участию системы орексина в пищевой зависимости, не изучены и механизмы влияния его рецепторов на системы подкрепления и эмоционального поведения при стрессорных воздействиях среды. Анторекс — рекомбинантный пептидный аналог орексина с молекулярной массой 6,5 кДа, разработан в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Анторекс представляет собой инновационное соединение, созданное на основе генно-инженерного белка — антагониста орексина А. Анторекс блокирует рецепторы OXR1 на дофаминергических терминалях и снижает поведенческие проявления зависимости и сопутствующие элементы эмоциональной дисфории [11].

Цель — изучение действия нового пептидного аналога орексина анторекса на компульсивное переедание, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе, у взрослых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 29 самцах и 4 самках крыс 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 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным 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 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 ± 2 дня. Животные были разделены на группы: группа 1 — не стрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю; группа 2MS — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю.

Модель отлучения от матери. Крыс 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 MS 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.

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи. Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь шоколадной пасты) каждый третий день. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой смесь, приготовленную путем смешивания шоколадного пасты, измельченного гранулированного корма для крыс и воды в следующем соотношении: 52 % шоколадная паста, 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, который подвешивали на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь из шоколадной пасты 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 подвешивали на передней стенке клетки. Животное могло видеть пасту, а также ощущать ее запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла ее достать. Эта манипуляция вызывала повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови [12]. 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.

В отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» с помощью генно-инженерного метода был синтезирован анторекс, пептидный аналог антагониста орексина [11]. На 6-й неделе эксперимента вводили анторекс интраназально 1 мкг / 1 мкл, 20 мкл в течение 7 дней.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении влияния MS на потребление стандартного корма было показано, что среднее потребление за 10 дней тестирования в группе 2MS не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 1, так же как и после введения анторекса (рис. 1).

MS увеличивало потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю в группе 2MS ($p < 0,001$) относительно контрольной (интактной) группы 1, но не влияло на потребление стандартного гранулированного корма (рис. 2).

Анторекс не менял потребление высококалорийной пищи, как и стандартного гранулированного корма в группе 2MS в сравнении с контрольной (интактной) группой 1.

Для описания компульсивного переедания используется понятие «пищевая зависимость». Компульсивное переедание как правило связано с потерей контроля над

приемом пищи [1, 2]. Пищевая активность может определяться как механизмами, связанными с потребностью регулировать запасы энергии в организме, так и с мотивационными и гедоническими потребностями, которые реализуются посредством активации системы награды головного мозга [13].

В настоящем исследовании применяли метод выработки переедания высококалорийной пищи. Показано, что модель материнского пренебрежения увеличивает проявления элементов переедания. Эпизоды компульсивного переедания проявлялись в результате применения прерывистого питания высококалорийной пищи. Это можно объяснить также и использованием в опытах по выработке пищевой зависимости ожиданием животного пищевого подкрепления в течение 15 мин, но при зрительном контакте с пищей, что согласуется с другими исследованиями [12].

Стресс отнятия от матери у грызунов является моделью материнской депривации у человека. Исследование модели ранней материнской депривации свидетельствует о значительных эффектах стрессорного воздействия на развитие компульсивного переедания [9]. Психические стрессы в онтогенезе вызывают нарушение развития и социализации у человека, влияют на развитие расстройств пищевого поведения, в частности, компульсивного переедания. В пубертатный период наблюдаются эндокринные перестройки, изменения баланса возбуждения и торможения, когда участие нейропептидов и моноаминов в формировании нарушений пищевого поведения становится критической [10].

Моделирование клинических проявлений компульсивного переедания на животных предоставляет ряд данных для понимания механизмов пищевого поведения. Показано участие гормональных и медиаторных механизмов в формировании положительных эмоциональных состояний при компульсивном переедании. При этом вовлекаются дофаминовая и серотониновая системы, а также пептиды головного мозга [12]. В настоящем исследовании показано, что в механизм компульсивного переедания вовлекается и система орексиновых пептидов на примере орексина. Он действует в первую очередь на систему регуляции метаболического питания в гипоталамусе, где он образуется, и активирует пищевое поведение [13]. Роль орексина в экстрагипоталамических зонах мозга проявляется в его действии на высшие функции мозга, подкрепление и мотивацию, страх и депрессию. Мишенями действия орексина при стрессе служат нейроны гипоталамуса, синтезирующие кортикотропин-релизинг гормон (CRH) [5], а также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, безымянную субстанцию, центральное ядро миндалины, и прилежащее ядро [14]. Структуры расширенной миндалины образуют функциональную систему для реализации подкрепляющих эффектов психотропных средств. Антагонисты рецепторов CRH в этих структурах уменьшают эффекты наркотиков [14].

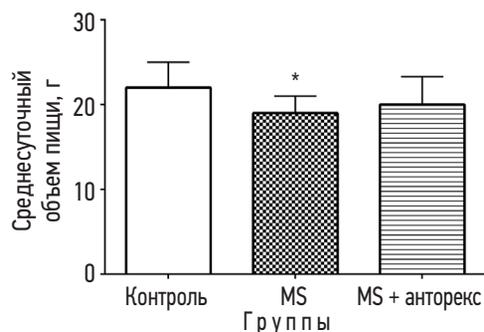


Рис. 1. Влияние материнской депривации (MS) на потребление стандартного корма при выдаче шоколада 3 раза в неделю. * $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных

Fig. 1. Effect of maternal deprivation on the consumption of standard food when given chocolate three times a week. * $p < 0.001$ compared with the control (intact) group of animals

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что хронический стресс отнятия от матери в раннем онтогенезе вызывает повышение элементов компульсивного переедания у взрослых крыс. Интраназальное введение нового антагониста рецепторов орексина анорекса снижает проявления компульсивного переедания у крыс после отнятия от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи, что предполагает новые подходы к изучению и синтезу антагонистов рецепторов орексина для коррекции нарушений пищевого поведения, вызванного психогенными стрессами в раннем онтогенезе.

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, В.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для

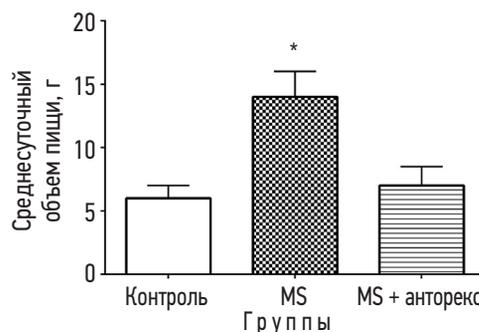


Рис. 2. Влияние материнской депривации (MS) на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю. * $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных

Fig. 2. Effect of maternal deprivation on the consumption of high-calorie foods when chocolate is provided three times a week. * $p < 0.001$ compared with the control (intact) group of animals

фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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, V.A. Lebedev — writing an article, data analysis; P.D. Shabanov — editing an article, developing a general concept.

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”.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Nathan P., Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behaviour // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 12, N. 07. P. 995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x
- Aston-Jones G., Smith R.J., Sartor H., et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction // *Brain Res.* 2010. Vol. 1314. P. 74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106
- De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms // *Prog Brain Res.* 2012. Vol. 198. P. 234–248. doi: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3
- Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S., et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward

stimulation in fed rats // *Res Results Pharmacol.* 2020. Vol. 6, N. 1. P. 81–91. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.52180

6. Arendt D.H., Hassell J., Li H., et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 40. P. 17–26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.010

7. Catani C., Jacob N., Schauer E., et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka // *BMC Psychiatry.* 2008. Vol. 8, N. 33. P. 1–10. doi: 10.1186/1471-244X-8-33

8. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function // *Hellenic Journal of Psychology.* 2012. Vol. 9. P. 84–101.

9. Naqavi M.R., Mohammadi M., Salari V., et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age // *Addict Health.* 2011. Vol. 3, N. 3–4. P. 92–98.

10. Moffett M.C., Vicentic A., Kozel M., et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats //

Biochem Pharmacol. 2007. Vol. 73, N. 3. P. 321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.00315

11. 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. 71–76. doi: 10.17816/phbn321624

12. 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

13. Rossi M.A., Stuber G.D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding // *Cell Metab.* 2018. Vol. 27, N. 1. P. 42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021

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, N. 3. P. 11–19. doi: 10.3897/npharmacology.5.38389

REFERENCES

1. 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

2. Nathan P, Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(07):995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x

3. Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor H, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res.* 2010;1314:74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106

4. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res.* 2012;198:234–248. doi: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3

5. Lebedev AA, Bessolova YN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res Results Pharmacol.* 2020;6(1):81–91. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.52180

6. Arendt DH, Hassell J, Li H, et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:17–26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.010

7. Catani C, Jacob N, Schauer E, et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry.* 2008;8(33):1–10. doi: 10.1186/1471-244X-8-33

8. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function. *Hellenic Journal of Psychology.* 2012;9:84–101.

9. Naqavi MR, Mohammadi M, Salari V, et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age. *Addict Health.* 2011;3(3–4):92–98.

10. Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(3):321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.00315

11. 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 & biological narcology.* 2023;14(1):69–79. doi: 10.17816/phbn321624

12. 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

13. 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

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; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

AUTHORS' INFO

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

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

Наталья Дмитриевна Надбитова, канд. мед. наук;
e-mail: natali_805@mail.ru

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

Алексей Владимирович Лизунов, канд. биол. наук;
e-mail: izya12005@yandex.ru

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

Наталья Ремовна Евдокимова, канд. биол. наук;
e-mail: natali_805@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392;
e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

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

AUTHORS' INFO

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

Natalia D. Nadbitova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
e-mail: natali_805@mail.ru

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

Aleksey V. Lizunov, Cand. Sci. (Biology);
e-mail: izya12005@yandex.ru

Valeriya V. Lukashkova,
e-mail: valeriyalu15@gmail.com

Natalia R. Evdokimova, Cand. Sci. (Biology);
e-mail: natali_805@mail.ru

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392;
e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

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