

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625676>

Участие *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в механизмах компульсивного переедания после действия психогенных стрессоров в онтогенезе

А.В. Лизунов, А.А. Лебедев, С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова, В.А. Гольц, Э.А. Сексте, Е.Р. Бычков, В.А. Лебедев, Н.Р. Евдокимова, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Исследование нейрохимических механизмов пищевой зависимости дает представление об экспериментальном моделировании ряда его клинических проявлений.

Цель — изучение влияния выработки компульсивного переедания, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе или выращиванием в условиях социальной изоляции, на экспрессию генов *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в гипоталамусе крыс.

Материалы и методы. Животных в одной группе со 2-го по 12-й день после рождения на 180 мин отлучали от матери в течение 10 дней, в опытах использовали самцов в возрасте 90–100 дней. Другую группу животных (без отлучения от матери) с 21-го дня после рождения выращивали в индивидуальных клетках, в опытах использовали самцов в возрасте 90–100 дней. При выработке компульсивного переедания животные получали в течение 1 ч диету с высоким содержанием углеводов (шоколадная паста) каждый день или каждый третий день в течение 30 дней. За 15 мин до кормления пасту помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте.

Результаты. В группах с прерывистым воздействием высококалорийной пищи (шоколадную пасту животные получали каждый третий день) ПЦР-анализ показал наличие экспрессии генов *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в гипоталамусе. Экспрессия гена *Bdnf* при этом была выше у группы крыс после материнской депривации по сравнению с контролем. Показано, что экспрессия генов *Ntrk2* и *Pi3k* на фоне высокоуглеводной пищи была выше у крыс, выращенных в изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

Заключение. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы, связанных с сигнальным каскадом PI3K/AKT/mTOR, для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в онтогенезе.

Ключевые слова: компульсивное переедание; ген *Bdnf*; ген *Ntrk2*; ген *Pi3k*; материнская депривация; социальная изоляция.

Как цитировать

Лизунов А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Гольц В.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Евдокимова Н.Р., Шабанов П.Д. Участие *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в механизмах компульсивного переедания после действия психогенных стрессоров в онтогенезе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 2. С. 179–189. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625676>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625676>

Involvement of *Bdnf*, *Ntrk2*, and *Pi3k* in the mechanism of binge eating after psychogenic stressors in ontogenesis

Aleksey V. Lizunov, Andrei A. Lebedev, Sarng S. Pyurveev, Natalia D. Nadbitova, Vladanka A. Golts, Edgar A. Sekste, Eugenii R. Bychkov, Viktor A. Lebedev, Natalia R. Evdokimova, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The study of the neurochemical mechanisms of food addiction provides experimental modeling of some of its clinical manifestations.

AIM: This study aimed to examine the effect of binge eating after maternal deprivation or after rearing in social isolation on the expression of *Bdnf*, *Ntrk2*, and *Pi3k* in the hypothalamus of rats.

MATERIALS AND METHODS: Animals aged 2–12 days were weaned from their mother for 10 days at 180 min, and males aged 90–100 days were used in the experiments. Another group of animals was reared in individual cages from day 21 after birth, and males aged 90–100 days were used in the experiments. To induce binge eating, the animals received a high-carbohydrate feed (chocolate spread) for 1 h every day or every third day within 30 days. Fifteen minutes before feeding, the paste was placed 5 cm within visual contact.

RESULTS: In groups with intermittent exposure to high-calorie food (the animals received pasta every third day), polymerase chain reaction analysis revealed the expression of the *Bdnf*, *Ntrk2*, and *Pi3k* in the hypothalamus. The expression level of *Bdnf* was higher in the maternal deprivation group than in the control group. The expression levels of *Ntrk2* and *Pi3k* in rats taking a high-carbohydrate feed were higher in animals reared in isolation than in those reared in the community.

CONCLUSIONS: The results present new pathways for the synthesis of peptide drugs associated with the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway for the correction of food addiction caused by psychogenic stress in ontogenesis.

Keywords: binge eating; *Bdnf*; *Ntrk2*; *Pi3k*; maternal deprivation; social isolation.

To cite this article

Lizunov AV, Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, Golts VA, Sekste EA, Bychkov ER, Lebedev VA, Evdokimova NR, Shabanov PD. Involvement of *Bdnf*, *Ntrk2*, and *Pi3k* in the mechanism of binge eating after psychogenic stressors in ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):179–189. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF625676>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование нейрохимических механизмов пищевой зависимости дает представление об экспериментальном моделировании ряда его клинических проявлений. Показано вовлечение в механизмы пищевой зависимости нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности, опиоидов, серотонина, дофамина и гормонов [1]. Расстройство компульсивного (приступообразного) переедания, формы пищевой зависимости, 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 влиять на эпизоды компульсивного переедания, включают различные стрессоры (частичная депривация от пищи и периодическое воздействие богатой энергией вкусной пищи) [2]. Ранее нами показано, что более высокое прерывистое потребление пищи, богатой жирами и сахаром, предсказывает у крыс переедание независимо от увеличения массы тела или ожирения, что проявляется компульсивным (приступообразного) перееданием [3].

Ранние психогенные стрессы приводят к отдаленным посттравматическим стрессовым расстройствам (ПТСР) [4]. Отлучение от матери (MS) и выращивание в изоляции (IS) вызывают расстройства поведения, мотиваций, появление депрессий, повышение тревожности и злоупотребления психоактивными средствами [5–7]. Ранее было выявлено участие генов в нарушении поведения вследствие действия MS: гены транспортера серотонина (*5-HTTLPR*), рецепторов серотонина (*5HT2A*, *5HT2C*), моноаминоксидазы *A MAOA*, триптофангидроксилазы *TPH1*, рецепторов дофамина (*DRD2*, *DRD4*) и транспортера дофамина *SLC6A3* [8, 9]. Несмотря на имеющиеся данные об участии медиаторных систем в отсроченных эффектах MS [10–12], ощущается дефицит исследований по включению пептидных генов после хронического стресса MS и IS, в частности, гена нейротрофического фактора *BDNF* [13–15].

Компульсивное переедание как основа пищевой зависимости часто сочетается с ПТСР [16]. Эти состояния могут иметь общую этиологию или возникать в ответ на схожие предшествующие факторы окружающей среды. ПТСР — это психическое и поведенческое расстройство, которое может возникать в результате воздействия сверхсильного травмирующего события, как например, боевые действия, техногенные катастрофы, дорожно-транспортные происшествия, сексуальное насилие, жестокое обращение с детьми, насилие в семье или другие угрозы жизни человека (Национальный институт психического здоровья, 2017).

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) относится к семейству нейротрофинов, которые взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами протеинкиназы (Trk) и неселективным рецептором *p75NGFR*. Ген *Bdnf*

имеет сложную структуру с множеством регуляторных элементов и четырьмя промоторами, которые дифференциально экспрессируются в центральной или периферической ткани [17–19]. Экспрессия *BDNF* регулируется активностью нейронов или периферическими гормонами. Нейротрофины регулируют выживание и дифференцировку нейронов во время развития, но все больше данных указывает на то, что они также участвуют в ряде функций во взрослом возрасте, включая процессы пластичности. Экспрессия *Bdnf* в центральной нервной системе изменяется при различных видах повреждения головного мозга (стресс, ишемия, судорожная активность, гипогликемия и т. д.), и изменения в его экспрессии могут способствовать развитию некоторых патологий, таких как депрессия, эпилепсия, болезни Альцгеймера и Паркинсона [19]. Показано, что пептиды, регулирующие аппетит, такие как *BDNF*, играют модулирующую роль в поведении, связанном с вознаграждением, посредством путей, которые контролируют потребление энергии и массу тела [20]. *BDNF* является активатором рецептора тропомиозинового тирозинкиназного рецептора B (*TrkB*, рецептор ростовых факторов *BDNF/NT-3*) — белок, кодируемый геном *NTRK2*. Активация *TrkB* ингибирует *KCC2* — белок-транспортер хлорид-ионов в клетках ЦНС [13]. Вследствие этого *TrkB*, вместе с *BDNF*, связан с множеством процессов в ЦНС, в том числе в сигнальных каскадах, запускающих развитие пищевой зависимости [15]. У крыс, склонных к перееданию, наблюдалась экспрессия генов *Bdnf* и тропомиозинового тирозинкиназного рецептора B (*TrkB*) в гиппокампе и префронтальной коре [20]. Лиганды *TrkB* (тирозинкиназы) активирует сигнальный путь *PI3K/AKT/mTOR* — внутриклеточный сигнальный путь, одним из центральных компонентов которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*) [21]. Путь *PI3K/AKT/mTOR*, в свою очередь, и является внутриклеточным сигнальным каскадом, запускающим механизм пищевой зависимости.

Цель работы — изучение влияния выработки компульсивного переедания, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе или выращиванием в условиях социальной изоляции, на экспрессию генов *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в гипоталамусе крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 86 самцах и 9 самках 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 Минздрава России от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Самок крыс линии Вистар содержали в пластиковых клетках размерами 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.

Животных случайным образом разделили на 6 групп: группа e.ch. — нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете ежедневно; группа e.ch.+MD — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете ежедневно; группа i.ch. — нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю (вторник, четверг, суббота); группа i.ch.+MD — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю (вторник, четверг, суббота); группа intact — нестрессированные животные, не получающие шоколадную диету; группа control — животные после материнской депривации, не получающие шоколадную диету. Во втором опыте животных также случайным образом разделили на 4 группы: groupred — интактный контроль, неизолированные крысы; groupred+ch. — неизолированные крысы, углеводное кормление давали через день; isolated — крысы-изолянты; isolated+ch. — крысы-изолянты, углеводное кормление давали через день.

Модель отлучения от матери

Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин на 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен. После MS 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 [22].

Модель социальной изоляции

На 21-й день после рождения (сразу после молочного вскармливания) самцов рассаживали в индивидуальные клетки. В возрасте 90–100 дней животных использовали для изучения поведения. После каждого эксперимента животных возвращали в свои жилые клетки [22].

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи [23, 24]

Экспериментальные группы в течение 1 ч получали доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь шоколадной пасты) каждый день (группы e.ch. и e.ch.+MD) или каждый третий день (группы i.ch., i.ch.+MD;

grouped.+ch и isolated.+ch через день, во втором опыте). Контрольные животные (группы intact и control, grouped во втором опыте) потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадной пасты, измельченного гранулированного корма для крыс и воды в следующем соотношении вес/вес: 52 % шоколадная паста, 33 % пищевых гранул и 15 % воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм для крыс располагался внутри контейнера с металлической сеткой, который подвешивался на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь шоколадной пасты подавали в кофейной 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 недоступна для животного, но животное видело чашку с пастой, а также ощущала запах ее содержимого. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но она не могла до нее добраться. Это создавало легкое стрессовое состояние, которое вызывало повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови. Через 15 мин чашку помещали в клетку крыс, чтобы паста стала для них доступна [25, 26]. 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.

Для оценки экспрессии генов *Bdnf*, *Ntrk2*, *Pi3k* из препарированного гипоталамуса выделяли мРНК по стандартной методике. Измельченный фрагмент гипоталамуса помещали в 1000 мкл тризола и инкубировали 5 мин при температуре 40 °C. Затем к каждой пробе добавляли по 200 мкл хлороформа, перемешивали и инкубировали 5 мин с плавным перемешиванием. Центрифугировали 10 мин при 13 000 g, отбирали верхнюю фазу. После этого к отобранной верхней фазе добавляли равный объем изопропилового спирта, перемешивали и инкубировали сутки на –20 °C. Затем центрифугировали 10 мин при 13 000 g, собирая осадок. Удаляли спирт, промывали осадок 70 % этиловым спиртом и высушивали в термостате на 40 °C. Высушенный осадок растворяли в 50 мкл dH₂O с добавлением 1 % РНазин. После выделения мРНК проводили реакции обратной транскрипции. После

Таблица. Последовательность праймеров
Table. Primer sequence

Ген	Праймеры	
	прямой (5'–3')	обратный (3'–5')
<i>Gapdh</i>	AGACAGCCGCATCTTCTGT	CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT
<i>Beta-actin</i>	TGTCACCAACTGGGACGATA	AACACAGCCTGGATGGCTAC
<i>Bdnf</i>	GACGGCGTGAACAGAGATCA	TGGCCTTTTGATACGGGGAC
<i>Pi3k(Pi3kcb)</i>	GCGGTGGGAGTGATCTTCAA	GCGATTGTCTCAGAGGTGCT
<i>Ntrk2</i>	GAACCAACCACGCTCTGAGA	TGCAGGCCTATTCACACTGG

проводили реакции ПЦР в реальном времени с праймерами к мРНК генов *Bdnf*, *Ntrk2*, *Pi3k*, в качестве референсных генов были взяты гены домашнего хозяйства *Beta-actin* и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Gapdh*) (см. таблицу).

Статистическая обработка

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6.0. Все данные были представлены как среднее ± 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, при уровне статистической значимости различий *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование выработки пищевой зависимости

Исследование потребления шоколада в настоящих опытах было описано нами в предыдущей статье. Показано, что материнская депривация вызывала компульсивное переедание высококалорийной пищи у половозрелых крыс [4].

В первом опыте мы изучали уровень экспрессии *Bdnf* на фоне углеводной зависимости у стрессированных и нестрессированных крыс, уровень мРНК *Bdnf* — в гипоталамусе подопытных крыс. В группе стрессированных животных (группа control) уровень экспрессии гена в гипоталамусе у подопытных животных значимо не изменился по сравнению с интактными животными (группа intact). В группе нестрессированных животных, постоянно получавших углеводное питание (группа e.ch.), экспрессия *Bdnf* выросла в 150 раз по сравнению с интактными животными (группа intact) и контрольной группой с материнской депривацией (группа control). В группе нестрессированных животных, получавших углеводное питание через день (группа i.ch.), экспрессия *Bdnf* выросла в 39 раз по сравнению с интактными животными (группа control) и группой с материнской депривацией (группа control). В группе стрессированных животных, постоянно

получавших углеводное питание (группа e.ch.+MD), экспрессия *Bdnf* значимо не изменилась по сравнению с интактными животными (группа intact) и группой с материнской депривацией (группа control). В группе стрессированных животных, получавших углеводное питание через день (группа i.ch.+MD), экспрессия *Bdnf* выросла в 230 раз по сравнению с интактными животными и группой с материнской депривацией (группа control).

Во втором опыте мы изучали экспрессию генов *Ntrk2* и *Pi3k* на фоне углеводной зависимости у крыс-изолянтов. У неизолированных, получавших шоколад, крыс уровень экспрессии *Ntrk2* повышался в 3 раза по сравнению с интактными животными. У изолянтов экспрессия *Ntrk2* повышалась в 3 раза по сравнению с интактными животными. У изолянтов, получавших шоколад, экспрессия *Ntrkr2* повышалась в 1,5 раза по сравнению с изолянтами, не получавшими шоколад. Уровень экспрессии *Pi3k* у неизолированных крыс, получавших шоколад, повышался в 5 раз по сравнению с интактными животными. У крыс-изолянтов наблюдалась тенденция к понижению уровня экспрессии *Pi3k* по сравнению с интактными животными. Наблюдалось повышение экспрессии *Pi3k* у изолянтов, получавших шоколад, по сравнению с изолянтами, не получавшими шоколад (в 1,7 раза), и по сравнению с интактными животными (в 1,8 раза). Данные представлены на рис. 1–3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на последние достижения нейрохимических механизмов, регулирующих массу тела, ожирение остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире с многочисленными последствиями, включая метаболические и эндокринные осложнения, злокачественные заболевания и психосоциальные проблемы [23]. Глобальная «эпидемия» ожирения предполагает, что оно вызвано не только отсутствием мотивации к снижению веса, но и потерей контроля над потреблением пищи и продолжительным чрезмерным потреблением, несмотря на понимание негативных последствий, и может развиваться у большого числа людей в популяции [23]. Термин «пищевая зависимость», как было отмечено, используется для описания компульсивного пищевого поведения, связанного

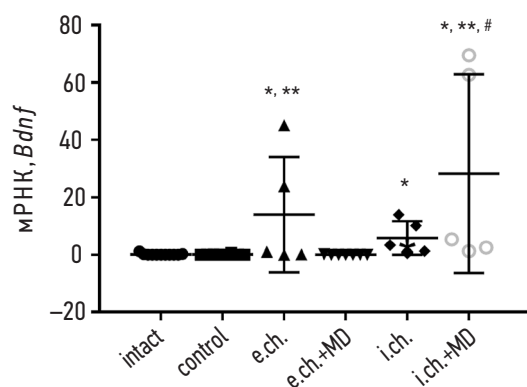


Рис. 1. Экспрессия *Bdnf*, уровень мРНК. * $p < 0,01$ по отношению к группе интактного контроля; ** $p < 0,01$ по отношению к группе стрессированных крыс; # $p < 0,01$ по отношению к группе нестрессированных крыс, получавших шоколад через день. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Beta-actin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Bdnf* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Beta-actin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. intact — интактный контроль; control — стрессированные крысы (материнская депривация); e.ch. — нестрессированные крысы, углеводное кормление давали каждый день; e.ch.+MD — стрессированные крысы, углеводное кормление давали каждый день; i.ch. — нестрессированные крысы, углеводное кормление давали через день; i.ch.+MD — стрессированные крысы, углеводное кормление давали через день

Fig. 1. *Bdnf* expression at the mRNA level. * $p < 0.01$ in relation to the control group; ** $p < 0.01$ in relation to the stress group; # $p < 0.01$ in relation to the non-stress group given chocolate every other day. Data are expressed in arbitrary units and normalized to the expression level of beta-actin (*Beta-actin*) and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) genes and calculated in relative units in relation to the average value of *Bdnf* expression in the groups. Alignment was made using the geometric mean of two reference genes (*Beta-actin* and *Gapdh*). Data are presented as the mean $\pm$ standard error of the mean. Intact, intact control; control, stressed rats (maternal deprivation); e.ch., non-stressed rats given a carbohydrate feed every day; e.ch.+MD, stressed rats given a carbohydrate feed every day; i.ch., non-stressed rats given a carbohydrate feed every other day; i.ch.+MD, stressed rats given a carbohydrate feed every other day

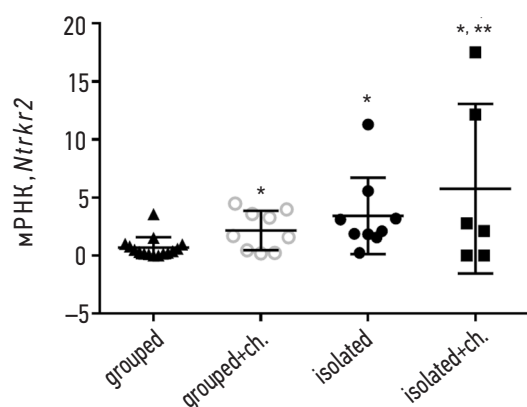


Рис. 2. Экспрессия *Ntrkr2*, уровень мРНК. * $p < 0,01$ по отношению к группе интактного контроля; ** $p < 0,05$ по отношению к группе изолированных крыс. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Beta-actin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Ntrkr2* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Beta-actin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. grouped — интактный контроль; grouped+ch. — неизолированные крысы, углеводное кормление давали через день; isolated — крысы-изолянты; isolated+ch. — крысы-изолянты, углеводное кормление давали через день

Fig. 2. *Ntrkr2* expression at the mRNA level. * $p < 0.01$ relative to the control group; ** $p < 0.05$ relative to the isolated group. Data are expressed in arbitrary units and normalized to the expression level of beta-actin and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) genes and calculated in relative units relative to the average value of *Ntrkr2* expression in the groups. Alignment was performed using the geometric mean of two reference genes (*Beta-actin* and *Gapdh*). Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean. Grouped, intact control; grouped+ch., non-isolated rats given a carbohydrate feed every other day; isolated, isolated rats; isolated+ch., isolated rats given a carbohydrate feed every other day

с потерей контроля над едой и уровнем распространенности от 19 до 56,8 % в разных популяциях [10]. 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 [24]. Исследования механизмов, лежащих в основе пищевого поведения,

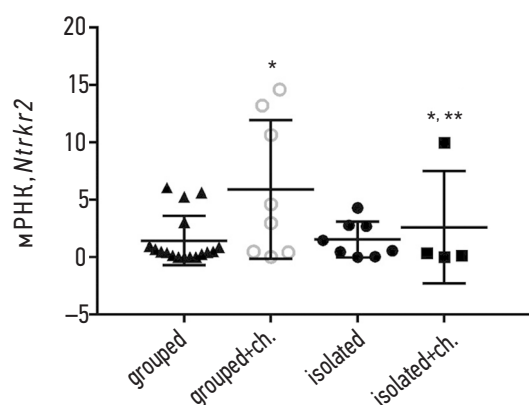


Рис. 3. Экспрессия *Pi3k*, уровень мРНК. * $p < 0,01$ по отношению к группе интактного контроля; ** $p < 0,05$ по отношению к группе изолированных крыс. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Beta-actin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Pi3k* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Beta-actin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. grouped — интактный контроль; grouped+ch. — неизолированные крысы, углеводное кормление давали через день; isolated — крысы-изолянты; isolated+ch. — крысы-изолянты, углеводное кормление давали через день

Fig. 3. *Pi3k* expression at the mRNA level. * $p < 0.01$ relative to the control group; ** $p < 0.05$ relative to the isolated group. Data are expressed in arbitrary units and normalized to the expression level of beta-actin and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) genes and calculated in relative units relative to the average *Pi3k* expression in the groups. Alignment was performed using the geometric mean of two reference genes (*Beta-actin* and *Gapdh*). Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean. Grouped, intact control; grouped+ch., non-isolated rats given a carbohydrate feed every other day; isolated, isolated rats; isolated+ch., isolated rats given a carbohydrate feed every other day

могут помочь найти способ более эффективно бороться с ожирением.

В настоящей работе показано участие пептида BDNF и запускаемого им сигнального каскада *Trkb/Pi3k*, регулирующего аппетит, в формировании компульсивного переедания, после хронических MS, IS и социальной изоляции. Ранее нами показано, что прерывистое потребление шоколадной диеты вызывает повышение проявления компульсивного переедания у животных с материнской депривацией и вызывает у них повышение компульсивности и уровня тревожности в поведении на фоне отмены высококалорийной диеты. Об этом свидетельствуют также полученные нами данные о снижении потребления высококалорийной пищи у крыс после материнской депривации с ежедневным рационом шоколадной диеты [4]. Установлено также и вовлечение нейроэндокринных процессов, в частности тестостерона, нейромедиаторных систем, серотонина, опиоидной и дофаминовой систем в механизмах компульсивного переедания [25].

MS и IS вызывали повышение экспрессии гена *Bdnf* в гипоталамусе у взрослых крыс. Экспрессия *Bdnf* наблюдалась в группах животных с прерывистым воздействием высококалорийной пищи (получали шоколадную пасту 3 раза в неделю) и проявляющих признаки компульсивного переедания. При этом экспрессия *Bdnf* в группе животных после материнской депривации была выше по отношению к группе нестрессированных крыс. Нарушение нейрохимических механизмов пищевой зависимости в модели материнского пренебрежения у животных проявлялось и в повышении экспрессии гена *Bdnf* в гипоталамусе. Экспрессия генов *Ntrk2* и *Pi3k* повышалась также

в гипоталамусе на фоне потребления шоколада. При этом экспрессия повышалась значительно на фоне стресса, вызванного изоляцией. Таким образом, в работе показано, что различные модели стрессов в онтогенезе системно нарушают молекулярные механизмы регуляции нейрохимических процессов, запускающих компульсивное переедание. Это выражается в повышенной экспрессии генов, кодирующих рецептор *Trkb* и *Pi3k*.

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 [26]. Ранние психические стрессы оказывают долгосрочное влияние на развитие, взросление 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 [26].

Возможности для прямого исследования нейрохимических механизмов компульсивного переедания дает экспериментальное моделирование ряда его клинических проявлений. В эксперименте показано вовлечение ряда нейроэндокринных процессов, а также медиаторных систем головного мозга, в частности серотонина и тестостерона, в формирование переедания [3]. Показано, что опиоидная и дофаминовая системы участвуют в формировании положительных эмоций при

компульсивном переедании [25, 27]. В экспериментальной модели компульсивного переедания участвует опиоидная система мозга [28, 29]. Как было показано в настоящей работе, в формирование компульсивного переедания вовлекается BDNF. Он участвует в процессах роста и дифференциации нейронов, механизмах пластичности, нейропротекции и может играть важную роль в формировании компульсивного переедания, действуя на системы контроля потребления пищи в гипоталамусе, конечном мозге и на моноаминергические системы подкрепления.

Ранее нами показано нарушение нейробиологических механизмов пищевой зависимости в модели материнского пренебрежения у животных, что проявлялось в повышении компульсивного переедания [30, 31], увеличении компульсивности, тревожности в поведении [32, 33]. Отнятие от матери вызывало компульсивное переедание у взрослых крыс при участии пептидов, регулирующих аппетит, BDNF и предполагает новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в раннем онтогенезе. Изоляция взрослых крыс также вызывала нарушение экспрессии *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k*. Выявление связи этого сигнального каскада с пищевой зависимостью предполагает новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы, связанных с сигнальным каскадом PI3K/AKT/mTOR, для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами.

ВЫВОДЫ

1. Прерывистое потребление высококалорийной пищи при выработке компульсивного переедания сопровождается экспрессией генов *Bdnf*, *Ntrk2* и *Pi3k* в гипоталамусе независимо от условий выращивания животного.

2. Экспрессия гена *Bdnf* при выработке компульсивного переедания выше в группе крыс после материнской депривации по сравнению с животными без депривации.

3. Экспрессия генов *Ntrk2* и *Pi3k* на фоне прерывистого потребления высококалорийной пищи при выработке компульсивного переедания выше у крыс, выращенных в изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

4. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы, связанных с сигнальным каскадом PI3K/AKT/mTOR, для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в онтогенезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nathan P.J., Bullmore E.T. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009. Vol. 12, N 7. P. 995–1008. doi: 10.1017/S146114570900039X

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.В. Лизунов, Н.Д. Надбитова, В.А. Гольц, С.С. Пюрвеев, Э.А. Сексте, В.А. Лебедев, Н.Р. Евдокимова, Е.Р. Бычков — анализ данных, написание статьи; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных 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.

Этический комитет. Эксперименты проведены с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского Сообщества № 86/609 EC) и одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/23 от 15.06.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contributions. All authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study, and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Personal contribution of each author: A.V. Lizunov, N.D. Nadbitova, V.A. Golts, S.S. Pyurveev, E.A. Sexte, E.R. Bychkov, V.A. Lebedev, N.R. Evdokimova — data analysis, writing the article; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — development of the general concept.

Ethics approval. The experiments were carried out in compliance with the principles of humanity (Directive of the European Community No. 86/609 EC) and approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. 2/23 dated 15.06.2023).

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

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

3. 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
4. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 3. С. 255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
5. Deussing J.M., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response // *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98, N 4. P. 2225–2286. doi: 10.1152/physrev.00042.2017
6. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., et al. The ghrelin antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism // *Neurosci Behav Physiol*. 2022. Vol. 52, N 3. P. 415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
7. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats // *Research Results in Pharmacology*. 2024. Vol. 10, N 2. P. 97–105. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.448
8. Potenza M.N., Koran L.M., Pallanti S. The relationship between impulse-control disorders and obsessive-compulsive disorder: A current understanding and future research directions // *Psychiatry Res*. 2009. Vol. 170, N 1. P. 22–31. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.036
9. 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, N 4. P. 632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
10. Aliasghari F., Yaghini N.L., Mahdavi R. Relationship between hedonic hunger and serum levels of insulin, leptin and BDNF in the Iranian population // *Physiol Behav*. 2019. Vol. 199. P. 84–87. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.11.013
11. Bechara R.G., Kelly A.M. Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 245. P. 96–100. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.018
12. Ameroso D., Meng A., Chen S., et al. Astrocytic BDNF signaling within the ventromedial hypothalamus regulates energy homeostasis // *Nat Metab*. 2022. Vol. 4, N 5. P. 627–643. doi: 10.1038/s42255-022-00566-0
13. Rivera C., Li H., Thomas-Crusells J., et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl⁻ extrusion // *J Cell Biol*. 2002. Vol. 159, N 5. P. 747–752. doi: 10.1083/jcb.200209011
14. Nakagawara A., Liu X.-G., Ikegaki N., et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2) // *Genomics*. 1995. Vol. 25, N 2. P. 538–546. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-Q
15. Ooi C.L., Kennedy J.L., Levitan R.D. A putative model of over-eating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: Direct and indirect effects // *Behav Neurosci*. 2012. Vol. 126, N 4. P. 505–514. doi: 10.1037/a0028600
16. Grilo C.M., White M.A., Barnes R.D., Masheb R.M. Posttraumatic stress disorder in women with binge eating disorder in primary care // *J Psychiatr Pract*. 2012. Vol. 18, N 6. P. 408–412. doi: 10.1097/01.pra.0000422738.49377.5e
17. 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, N 6. P. 2988–2991. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
18. Kharbanda K.K., Farokhnia M., Deschaine S.L., et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: A narrative review // *Alcoholism: Clin Exp Res*. 2022. Vol. 46, N 12. P. 2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
19. Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function // *Front Neuroendocrinol*. 2004. Vol. 25, N 2. P. 77–107. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.04.001
20. Chawla A., Corder Z.A., Boersma G., Moran T.H. Cognitive impairment and gene expression alterations in a rodent model of binge eating disorder // *Physiol Behav*. 2017. Vol. 180. P. 78–90. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.08.004
21. McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H., et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response // *Oncotarget*. 2012. Vol. 3, N 9. P. 954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652
22. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // *Российские биомедицинские исследования*. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37. EDN: ABECPH
23. Bąk-Sosnowska M. Differential criteria for binge eating disorder and food addiction in the context of causes and treatment of obesity // *Psychiatria Polska*. 2017. Vol. 51, N 2. P. 247–259. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/62824
24. 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
25. Cottone P., Wang X., Park J.W., et al. Antagonism of sigma-1 receptors blocks compulsive-like eating // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 12. P. 2593–2604. doi: 10.1038/npp.2012.89
26. 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
27. Сексте Э.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Повышение уровня мРНК рецептора орексина первого типа (OX1R) в структурах головного мозга у крыс, склонных к импульсивности в поведении // *Биомедицинская химия*. 2021. Т. 67, № 5. С. 411–417. EDN: ZVENEQ doi: 10.18097/PBMC20216705411
28. 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. EDN: ZETGTI doi: 10.17816/PED13125-34
29. Alvarez-Crespo M., Skibicka K.P., Farkas I., et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence // *PloS one*. 2012. Vol. 7, N 10. ID e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321
30. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // *Вопросы наркологии*. 2020. № 4. С. 24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

31. Moghaddam S.A.P., Amiri P., Saidpour A., et al. The prevalence of food addiction and its associations with plasma oxytocin level and anthropometric and dietary measurements in Iranian women with obesity // *Peptides*. 2019. Vol. 122. ID 170151. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170151
32. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narco-

- genic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology*. 2019. Vol. 5, N 3. P. 11–19. EDN: BUBAZX doi: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
33. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents // *PLoS one*. 2012. Vol. 7, N 2. ID e31462. doi: 10.1371/journal.pone.0031462

REFERENCES

1. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):995–1008. doi: 10.1017/S146114570900039X
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edit. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
3. 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):357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
4. Lebedev AA, Pyuruev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelox. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
5. Deussing JM, Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2225–2286. doi: 10.1152/physrev.00042.2017
6. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, et al. The ghrelin antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism. *Neurosci Behav Physiol*. 2022;52(3):415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
7. Pyuruev SS, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):97–105. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.448
8. Potenza MN, Koran LM, Pallanti S. The relationship between impulse-control disorders and obsessive-compulsive disorder: A current understanding and future research directions. *Psychiatry Res*. 2009;170(1):22–31. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.036
9. 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
10. Aliasghari F, Yaghin NL, Mahdavi R. Relationship between hedonic hunger and serum levels of insulin, leptin and BDNF in the Iranian population. *Physiol Behav*. 2019;199:84–87. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.11.013
11. Bechara RG, Kelly AM. Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats. *Behav Brain Res*. 2013;245:96–100. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.018
12. Ameroso D, Meng A, Chen S, et al. Astrocytic BDNF signaling within the ventromedial hypothalamus regulates energy homeostasis. *Nat Metab*. 2022;4(5):627–643. doi: 10.1038/s42255-022-00566-0
13. Rivera C, Li H, Thomas-Crusells J, et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K^+ - Cl^- cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl^- extrusion. *J Cell Biol*. 2002;159(5):747–752. doi: 10.1083/jcb.200209011
14. Nakagawara A, Liu X-G, Ikegaki N, et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995;25(2):538–546. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-Q
15. Ooi CL, Kennedy JL, Levitan RD. A putative model of overeating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: Direct and indirect effects. *Behav Neurosci*. 2012;126(4):505–514. doi: 10.1037/a0028600
16. Grilo CM, White MA, Barnes RD, Masheb RM. Posttraumatic stress disorder in women with binge eating disorder in primary care. *J Psychiatr Pract*. 2012;18(6):408–412. doi: 10.1097/01.pra.0000422738.49377.5e
17. 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
18. Kharbanda KK, Farokhnia M, Deschaine SL, et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: A narrative review. *Alcoholism: Clin Exp Res*. 2022;46(12):2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
19. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25(2):77–107. doi: 10.1016/j.yfrne.2004.04.001
20. Chawla A, Corder ZA, Boersma G, Moran TH. Cognitive impairment and gene expression alterations in a rodent model of binge eating disorder. *Physiol Behav*. 2017;180:78–90. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.08.004
21. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget*. 2012;3(9):954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652
22. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian biomedical research*. 2021;6(2):27–37. EDN: ABCEPH
23. Bąk-Sosnowska M. Differential criteria for binge eating disorder and food addiction in the context of causes and treatment of obesity. *Psychiatra Polska*. 2017;51(2):247–259. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/62824
24. 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
25. Cottone P, Wang X, Park JW, et al. Antagonism of sigma-1 receptors blocks compulsive-like eating. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(12):2593–2604. doi: 10.1038/npp.2012.89

26. 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
27. Sekste EA, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(5):411–417. EDN: ZVENEQ doi: 10.18097/PBMC20216705411
28. Vetlugin EA, Bychkov ER, Abrosimov ME, et al. Anxiolytic and anti-depressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):25–34. EDN: ZETGTI doi: 10.17816/PED13125-34
29. 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
30. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of Addiction Problems*. 2020;(4):24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24
31. Moghaddam SAP, Amiri P, Saidpour A, et al. The prevalence of food addiction and its associations with plasma oxytocin level and anthropometric and dietary measurements in Iranian women with obesity. *Peptides*. 2019;122:170151. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170151
32. 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. EDN: BUBAZX doi: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
33. 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

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Владимирович Лизунов**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12;
eLibrary SPIN: 8912-3238; e-mail: izya12005@yandex.ru

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

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

Наталия Дмитриевна Надбитова, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

Владанка Александровна Гольц; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Эдгар Артурович Сексте, канд. биол. наук;
eLibrary SPIN: 3761-0525

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

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

Наталия Рэмовна Евдокимова, канд. биол. наук;
e-mail: evdokimova.nr@mail.ru

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

AUTHORS' INFO

***Aleksey V. Lizunov**, Cand. Sci. (Biology);
address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022,
Russia; eLibrary SPIN: 8912-3238; e-mail: izya12005@yandex.ru

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

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

Natalia D. Nadbitova, Cand. Sci. (Medicine);
eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

Vladanka A. Goltz; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Edgar A. Sekste, Cand. Sci. (Biology);
eLibrary SPIN: 3761-0525

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author