DOI: https://doi.org/10.17816/RCF633931 EDN: VVUXPH

Изменение экспрессии генов сигнального каскада *Ntrk2/Pi3k* при витальном стрессе у крыс при компульсивном переедании

А.В. Лизунов[1], А.А. Лебедев[1], В.А. Гольц[1], С.С. Пюрвеев[1,2], Н.Д. Надбитова[1], Е.Р. Бычков[1], В.А. Лебедев[1], Н.Р. Евдокимова[1], С.А. Шамаева[1], С.Г. Цикунов[1], А.Ю. Юров[1,2], П.Д. Шабанов[1]

[1] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Расстройство компульсивного (приступообразного) переедания, в отличие от булимии или нервной анорексии, не сопровождается компенсаторным поведением. Витальные психогенные стрессы приводят к посттравматическим стрессовым расстройствам. Несмотря на имеющиеся данные об участии медиаторных систем и систем клеточного сигналинга в эффектах посттравматических стрессовых расстройств, проведено мало исследований по изменению экспрессии генов после витального стресса. В частности, это касается генов сигнального каскада *NTRK2/PI3K*, индуцируемого Bdnf и являющегося частью нейротрофического механизма.

Цель — исследовали влияние стресса при предъявлении хищника на экспрессию генов *Ntrkr2* и *Pi3k* в структурах мозга.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 86 самцах Вистар массой 200–250 г, экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов в дополнение к стандартному гранулированному корму. При выработке компульсивного переедания крысы самцы Вистар получали в течение 1 ч диету с высоким содержанием углеводов (смесь на основе шоколадной пасты) каждый третий день. За 15 мин до кормления животное помещали в 5-см досягаемости от пищи при визуальном контакте. После выработки пищевой зависимости крыс помещали в террариум к тигровому питону, где одно из них становилось жертвой пищевых потребностей хищника. Пережившие гибель партнера животные далее находились в террариуме за прозрачной перегородкой.

Результаты. Анализ полимеразной цепной реакции показал наличие в гипоталамусе экспрессии генов в сигнальном каскаде *Ntrk2/Pi3k*. Экспрессия генов при этом была выше у группы крыс после предъявления хищника. У крыс после стрессирования уровень экспрессии *Ntrkr2* понижался в 1,5 раза. *Ntrkr2* понижался в 2,8 раза, а уровень экспрессии *Pi3k* в 5 раз по сравнению с нестрессированными крысами, получавшими шоколад. Уровень экспрессии *Pi3k* у стрессированных крыс, не получавших шоколад, повышался в 2 раза.

Заключение. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы для коррекции пищевой зависимости, вызванной психогенными стрессами в онтогенезе.

Ключевые слова: компульсивное переедание; *Ntrk2/Pi3k*; социальная изоляция; посттравматические стрессовые расстройства; предъявление хищника.

Как цитировать
Лизунов А.В., Лебедев А.А., Гольц В.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Евдокимова Н.Р., Шамаева С.А., Цикунов С.Г., Юров А.Ю., Шабанов П.Д. Изменение экспрессии генов сигнального каскада *Ntrk2/Pi3k* при витальном стрессе у крыс при компульсивном переедании // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 1. С. 51–58. DOI: 10.17816/RCF633931 EDN: VVUXPH

Рукопись получена: 30.06.2024 **Рукопись одобрена:** 12.02.2025 **Опубликована online:** 31.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/RCF633931 EDN: VVUXPH

Changes in Gene Expression of *Ntrk2/Pi3k* Pathway Following Vital Stress in Rats With Compulsive Overeating

Aleksey V. Lizunov[1], Andrei A. Lebedev[1], Vladanka A. Goltz[1], Sarng S. Pyurveev[1,2], Natalia D. Nadbitova[1], Evgenii R. Bychkov[1], Viktor A. Lebedev[1], Natalia R. Evdokimova[1], Sofia A. Shamaeva[1], Sergei G. Tsikunov[1], Andrei Yu. Yurov[1,2], Petr D. Shabanov[1]

[1] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Compulsive overeating, also known as paroxysmal overeating, differs from other eating disorders such as bulimia or anorexia nervosa because it is not associated with compensatory behaviors. Vital psychogenic stress has been demonstrated to be a contributing factor to the development of post-traumatic stress disorders. Despite the available data on the involvement of mediator and cell signaling systems in the effects of post-traumatic stress disorders, there has been a paucity of studies investigating changes in the gene expression following vital stress. This phenomenon is particularly evident in the genes of the NTRK2/PI3K signaling pathway, which is induced by Bdnf and is a component of the neurotrophic mechanism.

AIM: To assess the effect of stress on the brain expression of *Ntrk2* and *Pi3k* genes in response to predator presentation.

METHODS: The experimental study comprised of 86 male Wistar rats, weighing between 200 and 250 g. A high-carbohydrate diet was made available to the experimental groups for one hour, in addition to the standard food granules. Male Wistar rats that exhibited compulsive overeating received a high-carbohydrate diet (a chocolate spread mix) for one hour every third day. Fifteen minutes prior to feeding, the animal was placed at a 5-cm distance from the food, with visual contact maintained throughout the experiment. After becoming food addicted, the rats were placed in a terrarium with an Indian python, where one of them was consumed by the predator. The animals that remained alive after the death of their fellow were subsequently confined within a terrarium, with a transparent partition separating them from the python.

RESULTS: Polymerase chain reaction demonstrated the hypothalamic gene expression in the *Ntrk2/Pi3k* signaling pathway. The gene expression levels were elevated in the group of rats following the predator presentation. However, the *Ntrk2* expression demonstrated a 1.5-fold decrease following stress exposure. However, the *Ntrk2* and *Pi3k* expression was found to be reduced by 2.8 and 5 times, respectively, as compared to non-stressed rats that received chocolate. The *Pi3k* expression increased twofold in stressed rats that did not receive chocolate.

CONCLUSION: The findings from this study offer new insights into the synthesis of pharmacological peptides, which have the potential to address food addiction caused by psychogenic stresses during ontogenesis.

Keywords: compulsive overeating; *Ntrk2/Pi3k*; social isolation; post-traumatic stress disorders; predator presentation.

To cite this article

Lizunov AV, Lebedev AA, Goltz VA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, Bychkov ER, Lebedev VA, Evdokimova NR, Shamaeva SA, Tsikunov SG, Yurov AYu, Shabanov PD. Changes in Gene Expression of *Ntrk2/Pi3k* Pathway Following Vital Stress in Rats With Compulsive Overeating. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2025;23(1):51–58. DOI: 10.17816/RCF633931 EDN: VVUXPH

Received: 30.06.2024 **Accepted:** 12.02.2025 **Published online:** 31.03.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

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]. Показано вовлечение в механизмы пищевой зависимости нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности, опиоидов, серотонина, дофамина и гормонов [3]. 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 является проявлением компульсивного (приступообразного) переедания [4].

Витальные психогенные стрессы приводят к посттравматическим стрессовым расстройствам (ПТСР). Несмотря на имеющиеся данные об участии медиаторных систем и систем клеточного сигналинга в эффектах ПТСР, проведено мало исследований по изменению экспрессии генов после витального стресса. В частности, это касается генов сигнального каскада *NTRK2/PI3K*, индуцируемого Bdnf и являющегося частью нейротрофического механизма.

Компульсивное переедание, как основа пищевой зависимости, часто сочетается с ПТСР [5]. 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 рецепторами протеинкиназы B (TrkB, NTRK2). 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 [6, 7]. Тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор B (TrkB) является каталитическим рецептором некоторых нейротропинов, в том числе BDNF. TrkB влияет на дифференцировку и выживание нейронов. Исследования показали, что активация TrkB с помощью BDNF ингибирует KCC2 — белок-транспортер хлорид-ионов в клетках [7, 8]. Экспрессия как TrkB, так и BDNF подавлена в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера на ранних стадиях с легкими когнитивными нарушениями, а исследования на мышах показали, что снижение уровней TrkB в мозгу мышей приводит к значительному увеличению дефицита памяти [9–11]. Фосфоинозитид-3-киназа IB (PI3K) активирует сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR, регулирующий прохождение клеточного цикла, в том числе усиливает пролиферацию и дифференцировку нервных клеток. Показано, что ускорение пролиферации происходит за счет влияния каскада PI3K/AKT/mTOR на систему сигналинга BDNF/TrkB [12, 13]. Таким образом, можно говорить о системе BDNF/TrkB/PI3K/AKT/mTOR сигналинга, которая участвует в пролиферативных и регенеративных процессах в центральной нервной системе. Эти процессы включаются как ответ на стресс и развитие компульсивного переедания, что видно по предыдущим исследованиям [14, 15].

Цель — изучение влияния выработки компульсивного переедания на экспрессию генов *Ntrk2* и *Pi3k* в гипоталамусе крыс после витального стресса предъявления хищника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 86 самцах 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±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 случайным образом были разделены на 4 группы: группа 1 — нестрессированные животные, не получающие доступ к шоколадной диете; группа 2 — нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете каждые три дня; группа 3 — животные после предъявления хищника, не получающие шоколадную диету; группа 4 — животные после предъявления хищника, получающие доступ к шоколадной диете каждые три дня.

Моделирование стресса предъявления хищника. Крыс помещали в террариум к тигровому питону, где одно из них становилось жертвой пищевых потребностей хищника. Пережившие гибель партнера животные далее находились в террариуме за прозрачной перегородкой в течение 30–40 мин [16]. Во время нанесения психической травмы у крыс фиксировали выраженные реакции страха, проявившееся у животных в виде таких поведенческих актов, как «фризинг», сбивания в кучи, вертикальные стойки, продолжительный и измененный груминг. Отдельные животные могли осуществлять ажитированное бесконтрольное перемещение по террариуму [17].

Контрольная группа крыс не подвергалась стрессорному воздействию (*n*=10).

Моделирование компульсивного переедания высококалорийной пищи. Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь с шоколадной пастой) каждые три дня (группы 2, 4) в течение 6 нед. Интактные и контрольные животные (группы 1, 3 соответственно) потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадного пасты, измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении вес/вес: 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, который подвешивали на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь с шоколадом 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 помещена внутрь контейнера с металлической сеткой, которая была подвешена на передней стенке клетки. В этих условиях животное могло видеть чашку, в которую оно получало 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 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 [18]. 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.

Анализ влияния витального стресса и переедания на экспрессию генов. Для оценки экспрессии генов *Ntrk2* и *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. Затем 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 dH_2O с добавлением ингибитора рибонуклеаз — 1% РНАзин. После выделения мРНК проводили реакции обратной транскрипции, а затем реакции ПЦР в реальном времени с праймерами к мРНК генов *Ntrk2* и *Pi3k*, в качестве референсных генов были взяты гены домашнего хозяйства *Beta-actin* и glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) (табл. 1).

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

Исследования по потреблению шоколада в настоящих опытах было описано нами в предыдущей статье [15]. В опыте по выработке пищевой зависимости мы изучали экспрессию генов *Ntrkr2*и *Pi3k* на фоне углеводной зависимости у стрессированных крыс (после предъявления удава) и нестрессированных крыс. У крыс после стрессирования уровень экспрессии *Ntrkr2* понижался в 1,5 раза по сравнению с нестрессированными крысами.

Таблица 1. Дизайн эксперимента
Table 1. Experiment design

Ген	Прямой праймер (5'–3')	Обратный праймер (3'–5')
Gapdh	AGACAGCCGCATCTTCTTGT	CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT
Beta-actin	TGTCACCAACTGGGACGATA	AACACAGCCTGGATGGCTAC
Pi3k(Pi3kcb)	GCGGTGGGAGTGATCTTCAA	GCGATTGTCTCAGAGGTGCT
Ntrkr2	GAACCAACCACGCTCTGAGA	TGCAGGCCTATTCACACTGG

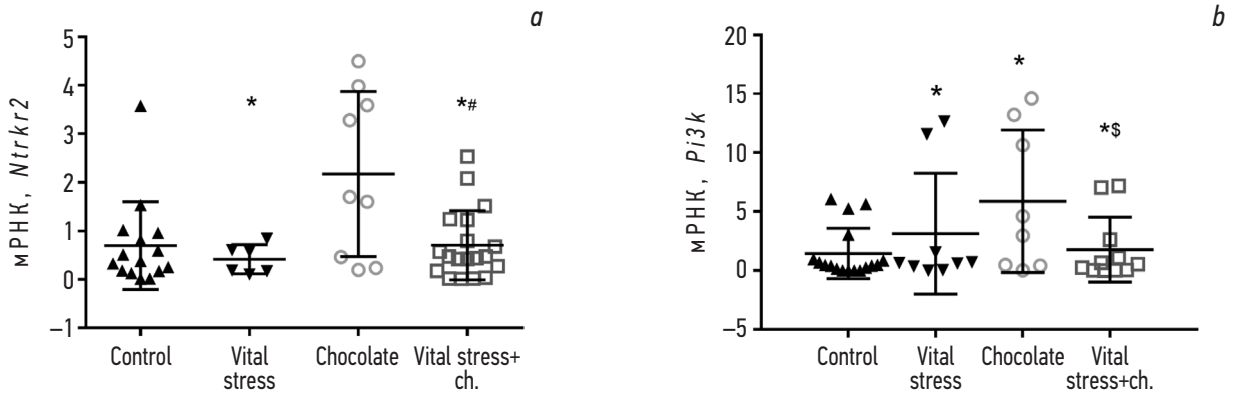

Рис. 1. Экспрессия генов в гипоталамусе крыс после предъявления хищника: *a* — *Ntrkr2*, данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Beta-actin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Ntrkr2* в группах; *b* — *Pi3k*, 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. $^{*}p$ <0,01 по отношению к группе нестрессированных крыс, не получавших шоколад; $^{\#}p$ <0,01 по отношению к группе нестрессированных крыс, получавших шоколад. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Beta-actin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее±стандартная ошибка среднего. Control — нестрессированные крысы, не получавшие шоколад; Vital stress — стрессированные крысы (предъявление удава); Chocolate — нестрессированные крысы, получавшие шоколад; Vital stress+ch. — стрессированные крысы, получавшие шоколад.

Fig. 1. Hypothalamic gene expression as an effect of the predator presentation to experimental rats: *a*, *Ntrkr2*. The data are expressed in conventional units, normalized to the beta-actin (*Beta-actin*) and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) gene expression, and calculated in relative units as a percentage of the mean *Ntrkr2* expression in the study groups. *b*, *Pi3k*. The data are expressed in conventional units, normalized to the beta-actin (*Beta-actin*) and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*) gene expression, and calculated in relative units as a percentage of the mean *Pi3k* expression in the study groups. $^{*}p$ <0.01 for non-stressed rats that did not receive chocolate; $^{\#}p$ <0.01 for non-stressed rats that received chocolate. The data were aligned using the geometric mean of the two reference genes (*Beta-actin* and *Gapdh*). The data are presented as mean±standard error of the mean. Control, non-stressed rats that did not receive chocolate; Vital stress, stressed rats (python presentation); Chocolate, non-stressed rats that received chocolate; Vital stress+ch., stressed rats that received chocolate.

У стрессированных крыс, получавших смесь на основе шоколадной пасты, уровень экспрессии *Ntrkr2* понижался в 2,8 раза, а уровень экспрессии *Pi3k* в 5 раз по сравнению с нестрессированными крысами, получавшими шоколад. Уровень экспрессии *Pi3k* у стрессированных крыс, не получавших шоколад, повышался в 2 раза по сравнению с нестрессированными крысами, не получавшими шоколад (рис 1).

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 [2]. Глобальная «эпидемия» ожирения предполагает, что оно вызвано не только отсутствием мотивации к снижению веса, но и потерей контроля над потреблением пищи и продолжительным чрезмерным ее потреблением, несмотря на понимание негативных последствий, и может развиваться у большого числа людей в популяции [2]. Термин «пищевая зависимость», как было отмечено, используется для описания компульсивного пищевого поведения, связанного с потерей контроля над едой и уровнем распространенности от 19 до 56,8% в разных популяциях [19, 20]. 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 [19, 21]. Исследования механизмов, лежащих в основе пищевого поведения, может помочь найти способ более эффективно бороться с ожирением.

В настоящей работе показано участие *Ntrk2* и *Pi3k*, являющихся частью сигнального каскада *TRKb/PI3K*. Данный каскад регулирует аппетит, участвуя в формировании компульсивного переедания, после хронических MS, IS и острого стресса с хищником. 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 [15]. Нами также было показано изменение уровня экспрессии лиганда, запускающего каскад *TRKb/PI3K–Bdnf*, у крыс при развитии пищевой зависимости в модели материнского пренебрежения [15].

Возможности для прямого исследования нейрохимических механизмов компульсивного переедания дает

экспериментальное моделирование ряда его клинических проявлений. В эксперименте показано вовлечение нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности серотонина и тестостерона, на его формирование [22, 23]. Опиоидная и дофаминовая системы участвуют в формировании положительных эмоций при компульсивном переедании. В экспериментальной модели компульсивного переедания участвует опиоидная система мозга [23]. В настоящей работе мы показали, что в формирование компульсивного переедания после витального стресса вовлекаются гены *Ntrk2* и *Pi3k* каскада *TRKb/PI3K*. Он, как известно, участвует в процессах роста и дифференциации нейронов, механизмах пластичности, нейропротекции. Вследствие этого изменение экспрессии генов пептидов данного каскада может играть важную роль в компенсаторных механизмах при возникновении компульсивного переедания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, витальный стресс предъявления хищника вызывает компульсивное переедание у взрослых крыс. Сигнальный каскад *TRKb/PI3K*, регулирующий дифференциацию и регенерацию нейронов, принимает участие в ответе на витальный стресс. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы, основанных на регуляции активности генов системы *TRKb/PI3K*, для коррекции пищевой зависимости, вызванной острыми психогенными стрессами, а также для долговременной поддержки при восстановлении центральной нервной системы после острых стрессов и ПТСР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Лизунов, А.А. Лебедев, В.А. Гольц, С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова, Е.Р. Бычков, В.А. Лебедев, Н.Р. Евдокимова, С.А. Шамаева, С.Г. Цикунов, А.Ю. Юров — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции, написание статьи. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/23 от 15.06.2023).

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 и НЦМУ «Центр персонализированной медицины», соглашение № 075-15-2022-302 от 20.04.2022 (Шамаева С.А.).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. A.V. Lizunov, A.A. Lebedev, V.A. Goltz, S.S. Pyurveev, N.D. Nadbitova, E.R. Bychkov, V.A. Lebedev, N.R. Evdokimova, S.A. Shamaeva, S.G. Tsikunov, A.Yu. Yurov: manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov: paper reconceptualization and general concept discussion. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Ethics approval. The conduct of the study was approved by the local ethical committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. № 2/23 of 15.06.2023).

Funding sources. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine FGWG-2025-0020 and the World-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", agreement No. 075-15-2022-302 dated 2022 April 20 (Shamaeva S.A.).

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. All data obtained in the present study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central μ-opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):995–1008. doi: 10.1017/S146114570900039X

2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

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 (Lond)*. 2007;31(9):1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614

4. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. doi: 10.17816/RCF562841 EDN: SLBOTQ

5. 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

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. 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

8. 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 EDN: GMLPBJ

9. Devi L, Ohno M. TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting β-amyloidosis in 5XFAD mice. *Transl Psychiatry.* 2015;5(2):e562. doi: 10.1038/tp.2015.55 EDN: UPLXDR

10. 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

11. Peng S, Wuu J, Mufson EJ, Fahnestock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2005;93(6):1412–1421. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03135

12. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget*. 2012;3(9):954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652 EDN: RHZCNZ

13. Zhongyan H, Gu X, Dong Y, et al. PI3K and MAPK pathways mediate the BDNF/TrkB-increased metastasis in neuroblastoma. *Tumor Biology*. 2016;37(12):16227–16236. doi: 10.1007/s13277-016-5433-z EDN: VOYPSD

14. 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

15. Lizunov AV, Sekste EA, Lebedev AA, et al. 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: 10.17816/RCF625676 EDN: LHLHZU

16. Tissen IYu, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of sb-408124, an orexin a ox1r receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):34–42. doi: 10.17816/RCF16134-42 EDN: XMRPML

17. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 EDN: VFATQN

18. 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

19. Kharbanda KK, Farokhnia M, Deschaine SL, et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: A narrative review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(12): 2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967 EDN: DJUKEX

20. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metabolism*. 2018;27(1):42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021

21. Bąk-Sosnowska M. Differential criteria for binge eating disorder and food addiction in the context of causes and treatment of obesity. *Psychiatr Pol*. 2017;51(2):247–259. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/62824 EDN: YIMGTE

22. Chawla A, Cordner 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

23. 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: 10.1371/journal.pone.0031462 EDN: BUBAZX

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Владанка Александровна Гольц; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

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

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

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

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

София Александровна Шамаева; ORCID: 0009-0006-0584-4386; eLibrary SPIN: 7778-5746; e-mail: shamaevasofy@gmail.com

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: sercikunov@mail.ru

Андрей Юрьевич Юров, канд. биол. наук; eLibrary SPIN: 5211-2420; e-mail: ayroot@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

Vladanka A. Goltz; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Sarng S. Pyurveev, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

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

Evgenii R. Bychkov, MD, 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

Sofia A. Shamaeva; ORCID: 0009-0006-0584-4386; eLibrary SPIN: 7778-5746; e-mail: shamaevasofy@gmail.com

Sergei G. Tsikunov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: sercikunov@mail.ru

Andrei Yu. Yurov, Cand. Sci. (Biology); eLibrary SPIN: 5211-2420; e-mail: ayroot@mail.ru

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