DOI: https://doi.org/10.17816/RCF698834 EDN: PMTJGG

Влияние антагониста орексиновых рецепторов 1-го типа SB-408124 на компульсивное переедание у крыс, перенёсших материнскую депривацию в раннем возрасте

Н.Д. Надбитова [1], С.А. Шамаева[1], Э.Б. Орлова[1], Д.Р. Садыкова[1], А.Д. Сергеева[1], М.С. Некрасов[1], И.А. Балаганский[1], С.С. Пюрвеев[1,2]

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Высококалорийная пища, ограничения в питании, психический и физический стресс могут провоцировать приступы компульсивного переедания. Это поведение, сходное с зависимостью, характеризуется неконтролируемым потреблением еды. Считается, что в его основе лежат два механизма: сниженная чувствительность к вознаграждению и усиление негативного аффективного реагирования.

Цель исследования. Изучение действия антагониста рецептора орексина-1 SB-408124 на компульсивное переедание у крыс, перенёсших материнскую депривацию в раннем возрасте.

Методы. Крыс самцов со 2-го по 12-й день после рождения отлучали от матери на 180 мин. В опытах использовали самцов в возрасте 90–100 дней. Для выработки компульсивного переедания животные получали 3 раза в неделю доступ на 1 ч к диете с высоким содержанием углеводов в течение 45 дней. При этом высококалорийную пищу за 15 мин до кормления помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. Компульсивность в поведении оценивали с помощью теста закапывания шариков. Антагонист рецептора орексина-1 SB-408124 вводили интраназально 7 дней в дозе 1 мкг/мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю).

Результаты. Прерывистое потребление дополнительной высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. Половозрелые животные, пережившие стресс материнской депривации в раннем онтогенезе, проявляли повышение признаков компульсивного переедания относительно контроля (p <0,001). В тесте закапывания шариков опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала большее количество шариков, чем контрольная (p <0,01). Интраназальное введение антагониста рецептора орексина-1 SB-408124 снижало проявления компульсивного переедания у крыс на модели материнской депривации в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой (p <0,05); количество закопанных шариков снижалось до контрольных показателей. Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения препарата, так и после его введения.

Заключение. Данные, полученные в настоящей работе, предполагают новые фармакологические мишени коррекции расстройств пищевого поведения и, в частности, компульсивного переедания, вызванного воздействием стрессоров в раннем возрасте.

Ключевые слова: компульсивное переедание; орексин; материнская депривация; SB-408124.

Как цитировать
Надбитова Н.Д., Шамаева С.А., Орлова Э.Б., Садыкова Д.Р., Сергеева А.Д., Некрасов М.С., Балаганский И.А., Пюрвеев С.С. Влияние антагониста орексиновых рецепторов 1-го типа SB-408124 на компульсивное переедание у крыс, перенёсших материнскую депривацию в раннем возрасте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2026. Т. 24, № 2. С. 185–193. DOI: 10.17816/RCF698834 EDN: PMTJGG

Рукопись получена: 18.12.2025 **Рукопись одобрена:** 15.05.2026 **Опубликована online:** 30.06.2026

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/RCF698834 EDN: PMTJGG

Effect of the Orexin Receptor Type 1 Antagonist SB-408124 on Compulsive Overeating in Rats Exposed to Early Maternal Deprivation

Natalia D. Nadbitova[1], Sofiia A. Shamaeva[1], Elina B. Orlova[1], Diana R. Sadykova[1], Alina D. Sergeyeva[1], Mikhail S. Nekrasov[1], Ivan A. Balaganskiy[1], Sarng S. Pyurveev[1,2]

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

ABSTRACT

BACKGROUND: High-calorie foods, dietary restrictions, and mental and physical stress can trigger episodes of compulsive overeating. This behavior, which is similar to addiction, is characterized by uncontrolled food consumption. It is believed to be based on two mechanisms: reduced sensitivity to reward and increased negative affective responsiveness.

AIM: To study the efficacy of the orexin-1 receptor antagonist SB-408124 on compulsive overeating in rats that had experienced early life maternal deprivation.

METHODS: Male rats were separated from their mothers for 180 minutes daily from postnatal days 2 to 12. The experiments used male rats aged 90–100 days. To induce compulsive overeating, the animals were given 1-hour access to a high-carbohydrate diet three times a week for 45 days. The high-calorie food was placed within 5 cm reach 15 minutes before feeding with visual contact. Compulsive behavior was assessed using the marble-burying test. The orexin-1 receptor antagonist SB-408124 was administered intranasally for 7 days at a dose of 1 μg/μL (10 μL into each nostril).

RESULTS: Intermittent consumption of additional high-calorie food induced compulsive overeating in rats. Sexually mature animals that had experienced maternal deprivation stress in early life showed increased signs of compulsive overeating compared with controls ($p < 0.001$). In the marble-burying test, the experimental group receiving the high-calorie diet buried more marbles than the control group ($p < 0.001$). Intranasal administration of the orexin-1 receptor antagonist SB-408124 reduced compulsive overeating in the maternal deprivation model under intermittent high-calorie food consumption compared with the control group ($p < 0.05$); the number of marbles buried decreased to control levels. Standard food consumption did not differ from the control group either before or after drug administration.

CONCLUSION: The findings suggest new pharmacological targets for the treatment of eating disorders, particularly compulsive overeating triggered by early-life stressors.

Keywords: compulsive overeating; orexin; maternal deprivation; SB-408124.

To cite this article

Nadbitova ND, Shamaeva SA, Orlova EB, Sadykova DR, Sergeyeva AD, Nekrasov MS, Balaganskiy IA, Pyurveev SS. Effect of the Orexin Receptor Type 1 Antagonist SB-408124 on Compulsive Overeating in Rats Exposed to Early Maternal Deprivation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2026;24(2):185–193. DOI: 10.17816/RCF698834 EDN: PMTJGG

Submitted: 18.12.2025 **Accepted:** 15.05.2026 **Published online:** 30.06.2026

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

АКТУАЛЬНОСТЬ

Резкий рост распространённости ожирения, связанного с потенциально опасными для жизни проблемами со здоровьем, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, подагру, жировую болезнь печени, хроническую болезнь почек, артроз, представляет собой серьёзную проблему для общественного здравоохранения. На сегодняшний день ожирением страдает каждый восьмой человек в мире [1]. Значительную роль в этом играет чрезмерное потребление жирной пищи. Лабораторные животные, как и люди, отдают предпочтение пище, богатой углеводами. Было высказано предположение, что эпидемию ожирения можно объяснить концепцией «пищевой зависимости». Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. Компульсивное переедание определяется как сильное и непреодолимое внутреннее побуждение к потреблению больших порций пищи, не зависящее от ощущения чувства голода и насыщения. Компульсивное пищевое поведение сложно и многогранно: переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния считается ключевым элементом компульсивного питания, что подкрепляется данными как доклинических, так и клинических исследований [2]. Предполагается, что компульсивное переедание, используемое с целью преодоления негативных эмоциональных состояний, обусловлено двумя взаимосвязанными факторами: ослаблением реакции системы вознаграждения и активацией негативного аффекта. Потребление вкусной пищи приводит к повторной стимуляции и в конечном итоге к десенситизации рецепторов мезолимбической дофаминовой системы, являющейся основным субстратом вознаграждения и подкрепления. Из этого следует, что непрекращающееся переедание может отражать необходимость стимуляции гипофункциональной схемы вознаграждения [2]. При этом механизмом компульсивного переедания является изменение обмена ряда нейромедиаторных систем: серотонина, дофамина, опиоидов, норадреналина, а также гормонов стресса.

Первоочередную роль в регуляции пищевого поведения играет орексинергическая система. Орексины A и B образуются в результате расщепления белка-предшественника, препроорексина (прерогипокретина), из которого выделяется более короткий полипептид — проорексин [3]. В головном мозге были обнаружены рецепторы к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Действие орексинов опосредуется двумя метаботропными рецепторами, связанными с G-белками: 1-й тип (OX1R) проявляет избирательную связываемость только с орексином A, в то время как 2-й тип (OX2R) обладает неселективностью и связывается с обоими орексинами. Рецептор орексина A взаимодействует исключительно с подклассом Gq гетеротримерных G-белков, а рецептор орексина B — с подклассом Gi/Go и/или Gq [3, 4].

Орексины A и B синтезируются в латеральном гипоталамусе: OX1R участвует в реакциях эмоционального поведения и реакциях избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный суточный ритм [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, 7].

Стресс в раннем онтогенезе негативно влияет на развитие мозга и изменяет его функции, что может сказываться на поведении во взрослой жизни [8]. Таким образом, можно сделать вывод, что адекватная материнская забота особенно важна в раннем детском возрасте. Материнская депривация часто используется для моделирования развития ряда психических расстройств на животных моделях [9].

Материнская депривация в раннем онтогенезе перестраивает работу мозга потомства и провоцирует негативные последствия для когнитивных функций. Она участвует в развитии психических расстройств, вспышек неконтролируемой агрессии, а также способствует формированию ряда зависимостей, в том числе связанных с пищевым поведением. Стресс материнской депривации в ранние периоды жизни влияет и на нейроэндокринные реакции, увеличивая проявления стресса в подростковом и взрослом возрасте, нарушая регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и необратимо нарушая устойчивость к стрессу [8].

С давних времен людей интересовало устройство и функционирование человеческого организма. Анатомическое и физиологическое сходство между человеком и животными, особенно млекопитающими, обусловило широко распространённое использование лабораторных животных для исследования новых фармакологических средств. В качестве модельных объектов наиболее часто используют крыс и мышей. Для моделирования компульсивного переедания было разработано множество подходов, таких как прерывистый доступ к пище с высоким содержанием жиров или сахара, сочетание периодического ограничения питания с воздействием стрессовых факторов, связанных с приёмом пищи, а также электрическая стимуляция латерального гипоталамуса у сытых животных [1, 10]. Наиболее удобной и информативной среди существующих является модель с прерывистым доступом к пище, богатой жирами или сахаром [11].

На сегодняшний день представлено крайне ограниченное количество препаратов, оказывающих влияние на компульсивное переедание. Однако статистически значимое влияние на компульсивное переедание оказывает

исключительно лисдексамфетамин℘ [12]. Данный препарат имеет множество побочных эффектов, что отягощает его использование [13]. Имеющиеся терапевтические подходы для коррекции ожирения далеко не всегда приводят к существенному результату, что обусловливает актуальность поиска новых лечебных подходов.

Цель исследования

Изучение действия антагониста рецептора орексина-1 SB-408124 на компульсивное переедание у крыс, переживших материнскую депривацию в раннем возрасте.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в формате контролируемого экспериментального доклинического исследования на лабораторных животных с моделированием раннего стрессового воздействия и последующей оценкой компульсивноподобного поведения, пищевой мотивации и эффектов фармакологической модуляции орексиновой системы. Работа включала этапы формирования модели материнской депривации, моделирования компульсивного переедания высококалорийной пищи, фармакологического воздействия селективным антагонистом OX1R SB-408124 и последующего поведенческого тестирования в marble burying test.

Условия проведения исследования

Эксперименты проведены на 30 самцах и 10 самках крысах линии Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках в условиях инвертированного света 8:00–20:00 при температуре 22±2 °C.

Животные после поступления из питомника проходили двухнедельный карантин в соответствующем блоке вивария. Самок крыс линии Вистар содержали в пластиковых клетках (40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище без ограничений. 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 днём. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 20±2 дня.

Критерии отбора животных

В эксперимент включали только потомство без признаков соматической патологии, задержки физического развития, врождённых аномалий и нарушений пищевого поведения. В поведенческих экспериментах использовали самцов в возрасте 90–100 суток массой 200–250 г. Критериями исключения являлись гибель животных в постнатальном периоде, выраженное снижение массы тела, признаки инфекционных заболеваний, а также травмы, полученные в ходе содержания

Экспериментальное воздействие

Модель отлучения от матери

Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен. После материнской депривации и молочного вскармливания крысят выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой [14]. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и массой 200–250 г.

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи

Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (шоколадно-кормовая смесь) 3 раза в неделю. Высококалорийная пища представляла собой смесь, приготовленную путём смешивания шоколадного пасты, измельчённого гранулированного корма для крыс (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении по массе: 52% шоколадной пасты, 33% пищевых гранул и 15% воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г [15].

Шоколадно-кормовую смесь подавали в чашке на 15 мин вне зоны досягаемости крыс при полном визуальном контакте. Животное могло видеть смесь, а также ощущать её запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла её достигать.

Через 15 мин чашку помещали в клетку, чтобы паста стала доступна на 1 ч. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс.

Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали её подачу ещё в течение 30 дней. На протяжении всего эксперимента фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадно-кормовой смеси за 1 ч доступа. Массу животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

Поведенческий тест закапывания шариков (marble test)

Тест используется для моделирования неофобии, тревоги и обсессивно-компульсивного расстройства, связанного с навязчивыми идеями и действиями. При проведении данного теста животное помещают в клетку размерами 20×25×17 см с насыпанными опилками толщиной 5 см. Сверху равноудалённо друг от друга раскладывают

℘ Вещество, запрещённое на территории РФ.

20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Обстановка в клетке соответствует обстановке в клетках, в которых содержались крысы, но элементы привычного окружения отсутствуют (запах и «соседи»), а вместо него добавляются чужеродные объекты — стеклянные шарики. Таким образом достигается эффект новизны. Тестирование проводили в течении 30 мин, а после их истечения фиксировали количество закопанных шариков (закопанным считался шарик, который был погружен в подстилку более чем на 2/3). Считалось, чем больше шариков закопано, тем более выражено компульсивное поведение у подопытного животного [16, 17].

Фармакологические препараты

Селективный антагонист OX1R SB-408124 (N-(6,8-ди фтор-2-метил-4-хинолинил)-N'-[4-(диметиламино)фенил] мочевина, cat. № S2694, Sigma-Aldrich, США), разведённый в дистиллированной воде 0,5 мг/мл, вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) при помощи стандартной микропипетки в течение 7 дней.

Распределение животных по группам

После формирования модели раннего стрессового воздействия животные были распределены на экспериментальные группы. Формирование групп проводили с учётом происхождения животных, массы тела и характера экспериментального воздействия.

1. Интактная группа — животные без воздействия материнской депривации, получавшие периодический доступ к высококалорийной шоколадно-кормовой смеси.

2. Группа материнской депривации — животные, подвергавшиеся раннему стрессовому воздействию в виде временного отлучения от матери, которая в свою очередь делилась на две подгруппы: 2а (группа компульсивного переедания) — животные после материнской депривации, получавшие периодический доступ к высококалорийной шоколадно-кормовой смеси; 2б (группа фармакологической коррекции) — животные после материнской депривации и модели компульсивного переедания, получавшие интраназальное введение селективного антагониста OX1R SB-408124.

Статистические методы

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.8. 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. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали p <0,005.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

При исследовании компульсивного поведения в тесте закапывания шариков опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала большее количество шариков (12,3±1,8), чем контрольная (5,8±1,2) (p <0,01), что говорит о повышенном компульсивном поведении и подтверждает выработку компульсивного переедания у крыс. После 7-дневного курса введения антагониста OX1R SB-408124 количество закопанных шариков снижалось до контрольных показателей (6,8±1,3), что указывает на снижение проявлений компульсивного поведения (рис. 1).

Прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. Половозрелые животные, пережившие депривацию от матери в раннем возрасте, проявляли повышение признаков компульсивного переедания шоколадно-кормовой смеси (10,4±1,5) относительно контроля (5,3±0,9) (p <0,001). При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось.

Интраназальное введение антагониста OX1R SB-408124 снижало потребление шоколадно-кормовой смеси у крыс на модели материнской депривации (6,7±0,6) по сравнению с контрольной группой (p <0,05) (рис. 2).

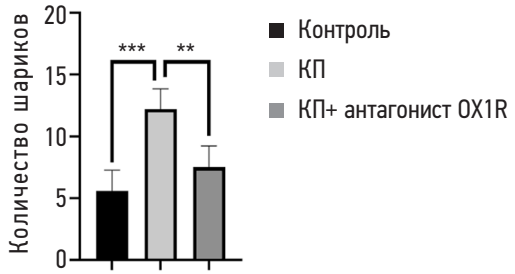

Рис. 1. Оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков (*M*±SD). КП — компульсивное переедание. ***p* <0,01; ****p* <0,001 по сравнению с группой КП.

Fig. 1. Assessment of compulsive behavior in the marble-burying test (*M* ± SD). ***p* < 0.01; ****p* < 0.001 vs the compulsive overeating group.

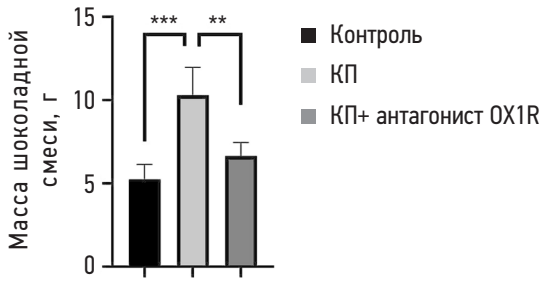

Рис. 2. Влияние антагониста орексиновых рецепторов 1-го типа SB-408124 на потребление высококалорийной пищи у крыс в модели компульсивного переедания (КП) (*M*±SD); ***p* <0,01; ****p* <0,001 по сравнению с группой КП.

Fig. 2. Effect of the orexin receptor type 1 antagonist SB-408124 on high-calorie food intake in the compulsive overeating model of rats (*M* ± SD). ***p* < 0.01; ****p* < 0.001 vs the compulsive overeating group.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе производили выработку компульсивного переедания с помощью метода переедания высококалорийной пищи. Эпизоды переедания возникали после применения прерывистого режима подачи источников углеводов и жиров в модели компульсивного переедания с ограниченным доступом [18, 19]. В пользу эффективности использования прерывистого режима питания при моделировании компульсивного переедания свидетельствуют наши ранее полученные данные, показавшие снижение потребления высококалорийной пищи у крыс после материнской депривации с ежедневным режимом питания [20].

Модель отлучения от матери у крыс увеличивает проявление эпизодов переедания, и данный стресс является моделью материнской депривации у человека. Исследование отдалённых эффектов ранней материнской депривации на животных свидетельствует о значительных проявлениях стрессорного воздействия на развитие компульсивного переедания [20].

В данном исследовании тест закапывания шариков позволяет оценить проявления компульсивного поведения у крыс. Этот тест традиционно применяется для исследования выраженности компульсивного поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [17, 21, 22]. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [21]. Обсессивно-компульсивное расстройство рассматривается как состояние, характеризующееся появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессий), сопровождающихся навязчивым поведением (компульсиями), направленным на снижение уровня тревоги [23]. Основу фармакологического лечения этого расстройства составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [22–24]. Эти лекарства различаются по спектру действия и терапевтическим эффектам, а также имеют значительное число нежелательных побочных реакций. В связи с этим актуальным остаётся поиск новых эффективных терапевтических средств для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, особенно таких, которые могли бы проявлять антикомпульсивную активность в экспериментальных моделях. Эффекты орексина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс мало изучены. Используемый препарат SB-408124 имеет ряд преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, а также значительно снизить возможные токсические эффекты.

Дополнительная оценка компульсивного поведения в процессе эксперимента помогла установить выработку компульсивного переедания и оценить его динамику при введении антагониста OX1R SB-408124. Подобный эффект вызывают у мышей и крыс анксиолитики, антидепрессанты и нейролептики в малых дозах [22]. Компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [25], в том числе и пищевой [26].

В формировании эмоциональных состояний при компульсивном переедании участвуют гормональные и медиаторные механизмы. В настоящем исследовании показано, что вовлекается и орексинергическая система. Орексин воздействует преимущественно на метаболические центры гипоталамуса, где он синтезируется и активирует потребление пищи. Также участие орексина в регуляции пищевого поведения и энергетического обмена подтверждается наличием у орексиновых нейронов чувствительности к лептину, грелину и колебаниям содержания глюкозы [27]. Роль орексина в экстрагипоталамических отделах мозга проявляется в его действии на высшие функции мозга, подкрепление и мотивацию, страх и депрессию [28].

В работах других авторов показано влияние селективного антагониста OX1R SB-334867 на потребление пищи и массу тела у двух линий крыс, различающихся предрасположенностью к пищевому ожирению [29]. Показано, что центральное введение орексина-А вызывает двукратное увеличение потребления пищи [30, 31], а селективный антагонист OX1R SB-334867 ослабляет приём пищи, индуцированный орексином-А, и оказывает анорексигенный эффект, специфичный для насыщения, не вызывая при этом поведения, связанного с тошнотой [32–35]. Эти данные показывают, что гиперфагия, индуцированная орексином-А, опосредуется через OX1R. Одной из наиболее интересных особенностей SB-334867 является то, что он вызывает чувство насыщения и оказывает пролонгированный аноректический эффект [34, 36].

Исследование селективного антагониста OX1R ACT-335827 на животной модели ожирения [37] показало, что его введение может быть неэффективным для снижения переедания очень вкусной пищи в условиях, когда другой тип вкусной пищи доступен свободно или когда нет дополнительных периодов приёма пищи.

Использованный в эксперименте антагонист OX1R SB-408124 имеет ряд преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения препарата, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, но и значительно снизить возможные токсические эффекты.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что стресс материнской депривации в раннем возрасте вызывает повышение компульсивного переедания у крыс. Интраназальное введение антагониста OX1R SB-408124 снижает проявления компульсивного переедания у крыс после отлучения от матери в условиях прерывистого

потребления высококалорийной пищи, что предполагает новые фармакологические мишени коррекции расстройств пищевого поведения и, в частности, компульсивного переедания, вызванного воздействием стрессоров в раннем возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.Д. Надбитова — определение концепции, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; С.А. Шамаева, Д.Р. Садыкова, Э.Б. Орлова, А.Д. Сергеева — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи; М.С. Некрасов, И.А. Балагансикй — проведение исследования, работа с данными; С.С. Пюрвеев — определение концепции, анализ данных, работа с данными. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этический комитет. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФБГНУ «ИЭМ» (протокол № 17/05 от 14.10.2022).

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст).

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

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

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, член редакционного совета и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: N.D. Nadbitova—conceptualization, formal analysis, writing—review & editing; S.A. Shamaeva, D.R. Sadykova, E.B. Orlova, A.D. Sergeyeva—investigation, data curation, writing—original draft; M.S. Nekrasov, I.A. Balaganskiy—investigation, data curation; S.S. Pyurveev—conceptualization, formal analysis, data curation. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (minutes No. 17/05 dated October 14, 2022).

Funding sources: This study was part of State Assignment FGWG-2025-0020 of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, “Search for molecular targets for pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders to develop new pharmacologically active compounds acting on CNS receptors.”

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

Statement of originality: No previously obtained or published material (text or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article and its supplementary material.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Council, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ortega-Tinoco S, Acosta-Luna R, Verdugo-Díaz L, et al. Intermittent binge-intake model in mice. *J Vis Exp*. 2025;(215):1–15. doi: 10.3791/67560 EDN: MZHZNJ

2. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Antorex, a new antagonist of orexin receptors, reduces binge eating in rats caused by weaning from mother in early ontogenesis. *Medical Alliance*. 2024;12(1):84–90. doi: 10.36422/23076348-2024-12-1-84-90 EDN: GOMVOW

3. Matsuki T, Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:27–55. doi: 10.1007/400_2007_047

4. Kovalzon VM. *Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of the wakefulness-sleep cycle*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2011. 239 p. ISBN 978-5-9963-0601-5

5. 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

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. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. 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: 10.17816/RCF622939 EDN: SGHFUH

8. Čater M, Majdič G. How early maternal deprivation changes the brain and behavior? *Eur J Neurosci*. 2022;55(9–10):2058–2075. doi: 10.1111/ejn.15238 EDN: GAKYDT

9. Stepanichev MYu, Nedogreeva OA, Klimanova MA, et al. Chronic stress induced by housing under the limited bedding and nesting conditions during early postnatal ontogeny affects behavior and stress-responsiveness in male rats. *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(3):370–386. doi: 10.31857/S0044467721030096 EDN: JTREMN

10. Lebedev AA, Bessolova YuN, Efimov NS, et al. Lateral hypothalamic self-stimulation with threshold current intensity induces emotional overeating in self-deprivation paradigm in well-fed rats: role of orexin and dopaminergic systems of the brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):421–429. doi: 10.17816/RCF194421-429 EDN: MWQNKU

11. Hildebrandt BA, Ahmari SE. Breaking it down: investigation of binge eating components in animal models to enhance translation. *Front Psychiatry*. 2021;12:728535. doi: 10.3389/fpsyt.2021.728535 EDN: XUEZIB

12. ichgcp.net [Internet]. Lisdexamfetamine in binge eating disorder (BED): fMRI effects. Ohio: US Clinical Trial Registry; 2016 [cited Jan 15, 2016]. Available from: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT02659488

13. Ward K, Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(2):229–238. doi: 10.1080/17425255.2018.1420163

14. 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: ABECPH

15. Piccoli L, Micioni Di Bonaventura MV, Cifani C, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48

16. Kalinina T, Kudryashov N, Naplekova P, et al. P. 1.h.032 Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24: S288. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70455-9

17. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res*. 2013;91(12):1628–1638. doi: 10.1002/jnr.23286 EDN: SKXYUT

18. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One*. 2007;2(8): e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698

19. Moore CF, Leonard MZ, Micovic NM, et al. Reward sensitivity deficits in a rat model of compulsive eating behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):589–596. doi: 10.1038/s41386-019-0550-1

20. 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

21. Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Effect of amphetamine on behavioral patterns of obsessive-compulsive and addictive gambling in a rat marble test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):46–52. doi: 10.17816/RCF14346-52 EDN: WWUKGT

22. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:233–242. doi: 10.2147/ndt.s3149

23. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2014;348: g2183. doi: 10.1136/bmj.g2183

24. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(Suppl 1):S32–S41. doi: 10.1055/s-0029-1216356

25. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Problems of Narcology*. 2020;(4(187)):24–44. doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24 EDN: JBUQJN

26. Geliebter A, Marci EG, Sami AH. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr*. 2005;135(5):1326–1330. doi: 10.1093/jn/135.5.1326

27. Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci*. 2006;26(2):398–405. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2761-05.2006

28. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316 EDN: WUGJEH

29. White CL, Ishii Y, Mendoza T, et al. Effect of a selective OX1R antagonist on food intake and body weight in two strains of rats that differ in susceptibility to dietary-induced obesity. *Peptides*. 2005;26(11):2331–2338. doi: 10.1016/j.peptides.2005.03.042

30. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, et al. The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol*. 1999;160(3):R7–R12. doi: 10.1677/joe.0.160r007

31. Haynes AC, Jackson B, Overend P, et al. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides*. 1999;20(9):1099–1105. doi: 10.1016/s0196-9781(99)00105-9

32. Haynes AC, Chapman H, Taylor C, et al. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):153–159. doi: 10.1016/s0167-0115(01)00358-5

33. Haynes AC, Jackson B, Chapman H, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rat. *Regul Pept*. 2000;96(1–2):45–51. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00199-3

34. Ishii Y, Blundell JE, Halford JC, et al. Differential effects of the selective orexin-1 receptor antagonist SB-334867 and lithium chloride on the behavioural satiety sequence in rats. *Physiol Behav*. 2004;81(1):129–140. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.01.009

35. Rodgers RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci*. 2001;13(7): 1444–1452. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x

36. Ishii Y, Blundell JE, Halford JC, et al. Anorexia and weight loss in male rats 24 h following single-dose treatment with orexin-1 receptor antagonist SB-334867. *Behav Brain Res*. 2005;157(2):331–341. doi: 10.1016/j.bbr.2004.07.012

37. Beck B, Fernette B, Stricker-Krongrad A. Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332(3):859–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.029

ОБ АВТОРАХ

***Надбитова Наталья Дмитриевна,** канд. мед. наук; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-2957-226X; eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

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

Орлова Элина Борисовна; ORCID: 0009-0000-1115-6367; e-mail: elina.orlova.b@mail.ru

Садыкова Диана Руслановна; ORCID: 0009-0008-7224-5185; eLibrary SPIN: 9117-2353; e-mail: diana.sadykova.08@mail.ru

Сергеева Алина Дмитриевна; ORCID: 0009-0001-0490-9516; e-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru

Некрасов Михаил Сергеевич; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Балаганский Иван Андреевич; ORCID: 0009-0002-1752-0785; eLibrary SPIN: 7051-9426; e-mail: balaganskiiivan@mail.ru

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

AUTHOR INFO

***Natalia D. Nadbitova,** MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 12 Akademika Pavlova St, Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-2957-226X; eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

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

Elina B. Orlova; ORCID: 0009-0000-1115-6367; e-mail: elina.orlova.b@mail.ru

Diana R. Sadykova; ORCID: 0009-0008-7224-5185; eLibrary SPIN: 9117-2353; e-mail: diana.sadykova.08@mail.ru

Alina D. Sergeyeva; ORCID: 0009-0001-0490-9516; e-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru

Mikhail S. Nekrasov; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Ivan A. Balaganskiy; ORCID: 0009-0002-1752-0785; eLibrary SPIN: 7051-9426; e-mail: balaganskiiivan@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author