

# Анторекс, новый антагонист рецепторов орексина, снижает компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе

А.А. Лебедев<sup>1,3,4</sup>, С.С. Пюрвеев<sup>1,2</sup>, Н.Д. Надбитова<sup>1</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>,  
В.В. Лукашкова<sup>1</sup>, Н.Р. Евдокимова<sup>1</sup>, В.А. Лебедев<sup>1,3,4</sup>, Н.С. Деданишвили<sup>2</sup>,  
М.С. Некрасов<sup>2</sup>, А. С. Некрасова<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики

## Antorex, a new antagonist of orexin receptors, reduces binge eating in rats caused by weaning from mother in early ontogenesis

A. Lebedev<sup>1,3,4</sup>, S. Purveev<sup>1,2</sup>, N. Nadbitova<sup>1</sup>, E. Bychkov<sup>1</sup>, V. Lukashkova<sup>1</sup>,  
N. Evdokimova<sup>1</sup>, V. Lebedev<sup>1,3,4</sup>, N. Dedanishvili<sup>2</sup>,  
M. Nekrasov<sup>2</sup>, A. Nekrasova<sup>2</sup>, P. Shabanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>3</sup>St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

<sup>4</sup>St. Petersburg University of Management Technologies and Economics

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Актуальность.** Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. Считается, что переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния вызвано двумя процессами: снижением чувствительности к вознаграждению и возникновением негативного аффекта. **Цель.** Изучение действия нового антагониста OX1 рецепторов анторекса на компульсивное переедание у животных, переживших

материнскую депривацию в раннем возрасте. **Материалы и методы.** Половозрелые крысы самцы, которых после рождения со 2-го по 12-й день на 3 ч отлучали от матери, получали каждый третий день 1 ч диету 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. Анторекс, антагонист рецепторов орексина, вводили интраназально 7 дней в дозе 1 мкг/мл, 20 мкл. **Результаты.** Прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. Половозрелые животные,

пережившие депривацию от матери в раннем онтогенезе, проявляли повышение признаков компульсивного переедания высокоуглеводной пищи в нашей модели относительно контроля ( $p < 0,001$ ). При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось. Интраназальное введение антагониста OX1 рецепторов анторекса снижало проявления компульсивного переедания у крыс после отлучения от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения анторекса и после его введения. **Заключение.** Таким образом, данные, полученные в ходе работы, предполагают новые пути изучения и синтеза средств пептидной природы на основе орексина и его антагонистов для коррекции компульсивного переедания, вызванной хроническими стрессами в онтогенезе.

**Ключевые слова:** компульсивное переедание, материнское пренебрежение, анторекс, орексин

### Summary

**Background.** Obesity and eating disorders are characterized by compulsive food consumption, similar to compulsive drug use in substance use disorders. It is believed that overeating in order to relieve a negative emotional state is caused by two processes: a decrease in sensitivity to reward and the emergence of negative affect. **Aim.** To study the effect of a new OX1 receptor

antagonist «Antorex» on compulsive overeating in animals that experienced maternal deprivation at an early age. **Materials and methods.** Mature male rats, who were weaned from their mother for 3 hours after birth from day 2 to 12, received a high-carbohydrate diet for 45 days every third day for 1 hour. At the same time, high-calorie food was placed within 5 cm of visual contact 15 minutes before feeding. Antorex, an orexin receptor antagonist, was administered intranasally for 7 days at a dose of 1 mcg/ml, 20  $\mu$ l. **Results.** Intermittent consumption of high-calorie foods caused compulsive overeating in rats. Sexually mature animals that experienced deprivation from their mother in early ontogenesis showed increased signs of compulsive overeating of high-carbohydrate foods in our model relative to the control ( $p < 0.001$ ). At the same time, the consumption of standard briquetted feed did not change. Intranasal administration of the OX1 receptor antagonist «Antorex» reduced the manifestations of compulsive overeating in rats after weaning in conditions of intermittent consumption of high-calorie food compared with the control group ( $p < 0.05$ ). The consumption of standard feed did not differ relative to the control group both before and after the course of antorex administration. **Conclusion.** Thus, the data obtained in the course of the work suggest new ways to study and synthesize peptide-based drugs based on orexin and its antagonists for the correction of compulsive overeating caused by chronic stress in ontogenesis.

**Keywords:** binge eating, maternal neglect, antorex, orexin

### Актуальность

Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [1]. Компульсивное пищевое поведение сложно и многогранно: переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния считается ключевым элементом компульсивного питания [1], что подтверждается данными как доклинических, так и клинических исследований [2, 3]. Считается, что переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния вызвано двумя процессами: снижением чувствительности к вознаграждению и возникновением негативного аффекта [4].

Предполагается, что, подобно употреблению наркотиков, потребление вкусной пищи приводит к повторной стимуляции и в конечном итоге к десенситизации рецепторов мезолимбической дофаминовой

(ДА) системы, основного субстрата вознаграждения и подкрепления [5–7]. Следовательно, продолжающееся переедание может отражать необходимость реактивации гипофункциональной схемы вознаграждения. При этом механизмом компульсивного переедания является изменение обмена ряда нейромедиаторных систем, в частности, дофамина, серотонина, норадреналина, опиоидов и также гормонов стресса [9]. В моделях ожирения и переедания на животных наблюдались пониженная передача сигналов ДА, более низкий оборот ДА и сниженная активность транспортера дофамина (DAT), который регулирует синаптические концентрации ДА посредством обратного захвата [8].

Гипоталамические нейропептиды орексина А и В участвуют в регуляции цикла сон–бодрствование, пищевом поведении и механизмах вознаграждения. Орексины синтезируются в латеральном гипоталамусе и взаимодействуют с нейронами через G-протеин ассоциированные орексиновые рецепторы 1-го и 2-го типов [10]. OX1R участвует в реакциях эмоционального

поведения и реакций избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный суточный ритм [4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [6, 12]. Мишенями действия орексина в головном мозге являются гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [11].

Действие хронических и острых стрессов в онтогенезе приводит к значительным постстрессорным расстройствам [13]. Социальная депривация, материнское пренебрежение, физическое и сексуальное насилие в детстве связаны с отдаленными расстройствами эмоционального поведения и нарушением мотивации [14]. В результате наблюдаются депрессии, повышение уровня тревожности и злоупотребление алкоголем и наркотиков [15]. Отлучение от матери (MS) в раннем онтогенезе вызывает у животных стойкие нарушения эмоциональных реакций и формирования зависимости от психоактивных средств [16].

В настоящее время ощущается явный недостаток научных работ, посвященных участию системы орексина в пищевой зависимости, не изучены и механизмы влияния рецепторов орексина на системы подкрепления и эмоционального поведения при стрессорных воздействиях среды. Анторекс — рекомбинантный пептидный аналог орексина с молекулярной массой 6,5 кДа, разработан в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Анторекс представляет собой инновационное соединение, созданное на основе генно-инженерного белка — антагониста орексина А. Анторекс направлен на блокаду рецепторов OXR1 на дофаминергических терминалях и снижение поведенческих проявлений зависимости и сопутствующие элементы эмоциональной дисфории [17].

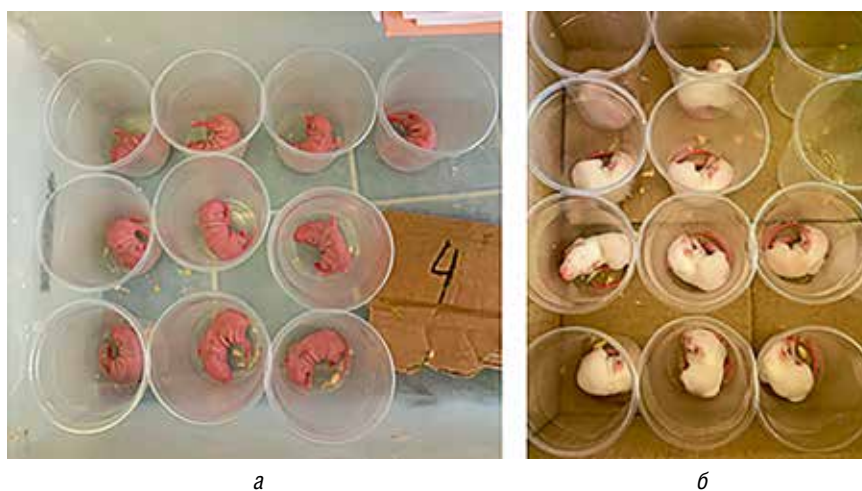
## Цель исследования

Изучение действия нового антагониста OX1 рецепторов анторекса на компульсивное переедание у животных, переживших материнскую депривацию в раннем возрасте.

## Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 29 самцах и 4 самках Wistar 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  $22 \pm 2$  °C. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Самок крыс линии Wistar содержали в пластиковых клетках (40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала  $20 \pm 2$  дня. Животные были разделены на группы: группу 1 составили нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю; группу 2 MS — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю.



**Рис. 1.** Сеанс 3-часового отделения от матери: *а* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 3-й постродовой день; *б* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 10-й постродовой день

**Модель отлучения от матери.** Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней (рис. 1). 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 массой 200–250 г.

**Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи.** Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь шоколадной пасты Nutella) каждый третий день. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадной пасты Nutella (Ferrero, Alba, Турин, Италия), измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении по массе: 52% Nutella, 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 массу для определения потребления корма. Смесь пасты Nutella подавалась в чашке; ручка чашки была вставлена в металлическую стенку клетки. За 15 мин до подачи кормушки с шоколадной пастой ее помещали в 5 см досягаемости от животных и при полном визуальном контакте. На 15 мин чашка, содержащая шоколадную пасту, помещалась внутрь контейнера с металлической сеткой, который был подвешен на передней стенке клетки. Животное могло видеть пасту, а также ощущать ее запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла ее достигать. Эта манипуляция вызывала повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови [18].

Через 15 мин чашка помещалась в клетку крыс, чтобы паста стала для них доступна. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали ее подачу еще в течение 30 дней. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа. Массу животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

В отделе нейрофамакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» с помощью генно-инженерного метода был синтезирован

анторекс, пептидный аналог антагониста орексина [17]. На 6-й неделе эксперимента вводили анторекс интраназально в дозе 1 мкг/мкл, 20 мкл в течение 7 дней.

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

## Результаты и их обсуждение

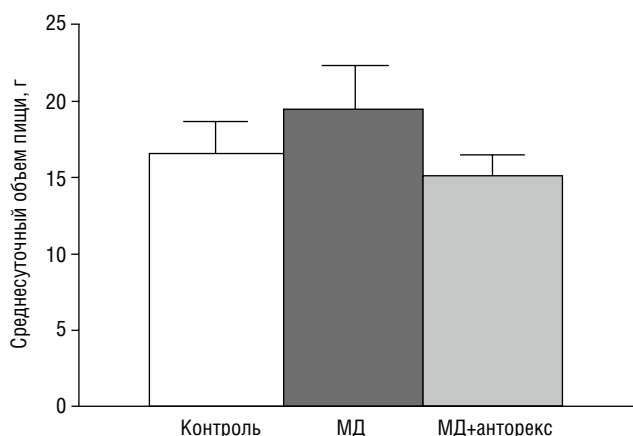
При изучении влияния MS на потребление стандартного корма было показано, что среднее потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 1). При изучении влияния MS на потребление стандартного корма было показано, что среднее суточное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

При изучении влияния MS на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2MS увеличивалось ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной (интактной) группы 1 (рис. 2). При изучении влияния MS на потребление стандартного гранулированного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2MS не изменялось относительно контрольной (интактной) группы.

При изучении влияния MS на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS после введения анторекса не отличалось относительно контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 2). При изучении влияния MS на потребление стандартного гранулированного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS не отличалось от контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 1).

В настоящем исследовании применяли метод выработки переедания высококалорийной пищи. Нами показано, что модель материнской депривации увеличивает проявления элементов переедания. Стресс отнятия от матери у грызунов является моделью материнской депривации у человека. Исследование отдаленных эффектов ранней материнской депривации на животных свидетельствует о значительных проявлениях стрессорного воздействия на развитие компульсивного переедания [1].



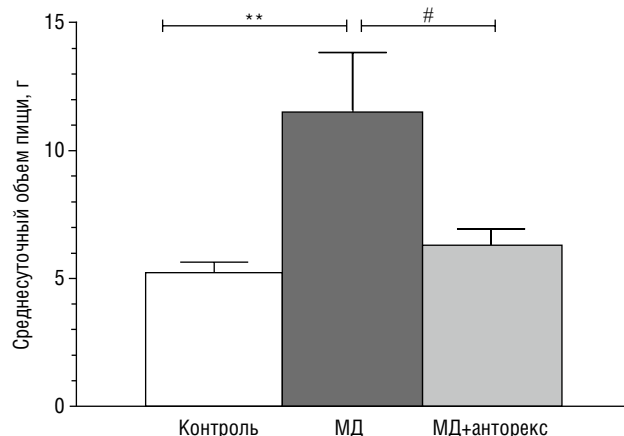


**Рис. 2.** Влияние материнской депривации на потребление стандартного корма при выдаче шоколада 3 раза в неделю

В наших исследованиях эпизоды компульсивного переедания проявлялись в результате применения прерывистого питания высококалорийной пищи. Это можно объяснить также и использованием в опытах по выработке компульсивного переедания ожиданием животного пищевого подкрепления в течение 15 мин, но при зрительном контакте с пищей, что согласуется с другими исследованиями [12].

Моделирование клинических проявлений компульсивного переедания на животных предоставляет ряд данных для понимания механизмов пищевого поведения. Показано участие гормональных и медиаторных механизмов в формировании положительных эмоциональных состояний при компульсивном переедании. При этом вовлекаются дофаминовая и серотониновая системы, а также пептиды головного мозга [12]. В настоящем исследовании показано, что в механизмах компульсивного переедания вовлекается и система орексигенных пептидов на примере орексина. Он действует в первую очередь на систему регуляции метаболического питания в гипоталамусе, где он образуется, и активирует пищевое поведение. Роль орексина в экстрагипоталамических отделах мозга проявляется в его действии на высшие функции мозга, подкрепление и мотивацию, страх и депрессию [13].

Было показано, что сочетание периодического ограничения в питании и стрессового воздействия пищи заметно увеличивало потребление высокоуглеводной пищи [19]. 24-часовой иммобилизационный стресс снижал предпочтение сахарозы у взрослых самцов и самок мышей C57BL/6. Мыши, получавшие антагонист YNT-185 рецептора орексина типа 2 (OX2R), до стрессирования проявляли меньшую ангедонию по сравнению с мышами, получающим физраствор. Показано, что в течение



**Рис. 3.** Влияние материнской депривации на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю.

**Примечание:** показано среднее суточное потребление.

\*\*  $p < 0,001$  относительно контрольной (интактной) группы животных; #  $p < 0,05$  относительно группы животных, переживших материнскую депривацию

первых 24 ч передача сигналов орексина снижалась и затем восстанавливалась. Анализ колокализации рецепторов в мезокортиколимбических областях мозга выявил повышенную колокализацию CB1R-OX1R после курсового введения YNT-185 [20].

Селективный антагонист OX1, GSK1059865 (10 или 30 мг/кг), и неселективный антагонист рецепторов OX1/OX2, SB-649868 (3 мг/кг), уменьшали переедание у крыс, подвергшихся стрессу [21]. Селективный антагонист OX2, JNJ-10397049 (1 или 3 мг/кг), не был эффективен при действии на потребление высокоуглеводной пищи [21]. Напротив, селективный антагонист OX1, SB-334867 (5 мг/кг), снижал потребление только во время первого эпизода переедания. В то же время он не был эффективен для предотвращения длительных периодов переедания у мышей [22]. Введение SB-334867 (500 нг/0,3 мкл) в скорлупу прилежащего ядра было неэффективным для снижения переедания у крыс-самцов с высокой или низкой импульсивностью [23].

Мишенями действия орексина при стрессе служат нейроны гипоталамуса, синтезирующие кортикотропин-релизинг-гормон (CRH) [12], а также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, безымянную субстанцию, центральное ядро миндалины и прилежащее ядро [24]. Структуры расширенной миндалины образуют функциональную систему для реализации подкрепляющих эффектов психотропных средств. Антагонисты рецепторов CRH в этих структурах уменьшают эффекты наркогенов [25].

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что хронический стресс отнятия от матери в раннем онтогенезе вызывает повышение элементов компульсивного переедания у взрослых крыс. Интраназальное введение нового антагониста рецепторов

орексина анторекса снижает проявления компульсивного переедания у крыс после отнятия от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи, что предполагает новые подходы к изучению и синтезу антагонистов рецепторов орехсина для коррекции нарушений пищевого поведения, вызванного психогенными стрессами в раннем онтогенезе.

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

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

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

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

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

## Список литературы

1. 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; 21 (3): 255–262 [Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. 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 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF562841.
2. Parylak S.L., Koob G.F., Zorrilla E.P. The dark side of food addiction. *Physiol Behav.* 2011; 104: 149–156.
3. Cottone P., Sabino V., Roberto M. et al. CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 20016–20020.
4. Moore C.F., Sabino V., Koob G.F., Cottone P. Neuroscience of compulsive eating behavior. *Front Neurosci.* 2017; 11: 469.
5. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2022; 58 (5): 1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295.
6. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С. и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023; 21 (1): 69–78 [Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S. et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21 (1): 69–78 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF21169-78.
7. Moore C.F., Panciera J.L., Sabino V., Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philos Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018: 373.
8. Geiger B.M., Haburcak M., Avena N.M. et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009; 159: 1193–1199.
9. Nathan P., Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central  $\mu$ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12 (7): 995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x.
10. Aston-Jones G., Smith R.J., Sartor H. et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res.* 2010; 1314: 74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106.
11. Arendt D.H., Hassell J., Li H. et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 40: 17–26.
12. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res. Results Pharmacol.* 2020; 6 (2): 81–91. doi: 10.3897/rpharmacology.6.52180.
13. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2023; 59 (4): 1402–1413.
14. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function. *Hellenic Journal of Psychology* 2012; 9: 84–101.
15. Naqavi M.R., Mohammadi M., Salari V. et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age. *Addict Health* 2011; 3 (3-4): 92–98.
16. Moffett M.C., Vicentic A., Kozel M. et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73 (3): 321–330.
17. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г. и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс. Психофармакология и биологическая наркология 2023; 14 (1): 69–79 [Lebedev A.A., Lukashkova V.V., Pshenichnaya A.G. et al. A new ghrelin receptor antagonist agrelox participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology & biological narcolology* 2023; 14 (1): 69–79 (In Russ.)]. doi: 10.17816/phbn321624.
18. Rossi M.A., Stuber G.D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab.* 2018; 27 (1): 42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021.
19. Cifani C., Polidori C., Melotto S., Ciccocioppo R., Massi M. A preclinical model of binge eating elicited by yo-yo dieting and stressful

- exposure to food: effect of sibutramine, fluoxetine, topiramate, and midazolam. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009; 04 (1): 113–125.
20. Kim H.J.J., Zagzoog A., Ceni C. Dual Cannabinoid and Orexin Regulation of Anhedonic Behaviour Caused by Prolonged Restraint Stress. *Brain Sci.* 2023; 13 (2): 314.
  21. 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; 37 (9): 1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48.
  22. Valdivia S., Cornejo M.P., Reynaldo M. et al. Escalation in high fat intake in a binge eating model differentially engages dopamine neurons of the ventral tegmental area and requires ghrelin signaling. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 60: 206–216.
  23. Schuller J., Koch M. Investigating a role of orexin and 'cocaine- and amphetamine-regulated transcript' in the nucleus accumbens shell in binge eating of male rats and the relationship with impulsivity. *Physiol. Behav.* 2022; 257: 114000.
  24. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology* 2019; 5 (3): 11–19. doi: 10.3897/npharmacology.5.38389.
  25. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора. *Психофармакология и биологическая наркологию* 2023; 14 (1): 48–62 [Karpova I.V., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology & biological narcology* 2023; 14 (1): 48–62 (In Russ.)]. doi: 10.17816/phbn321621.

Поступила в редакцию 31.01.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; научный сотрудник СПб ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы»; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А, помещ. 4н; научный сотрудник ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики»; 190020, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204;

*Пурвеев Сарнг Саналович* — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: dr.purveev@gmail.com; ORCID 0000-0002-4467-2269; SPIN 5915-9767;

*Надбитова Наталья Дмитриевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: natali\_805@mail.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

*Бычков Евгений Рудольфович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: bychkov@mail.ru; ORCID 0000-0003-1068-4701;

*Лукашкова Валерия Владимировна* — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204;

*Евдокимова Наталья Ремовна* — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

*Лебедев Виктор Андреевич* — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; научный сотрудник СПб ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы»; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13 лит. А, помещ. 4н; научный сотрудник ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики»; 190020, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; ORCID 0000-0002-1525-8106; SPIN 1878-8392;

*Деданишвили Николай Сергеевич* — студент V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

*Некрасов Михаил Сергеевич* — аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: nekрасov2013@inbox.ru; ORCID 0000-0002-9434-1433; SPIN 8980-1073;

*Некрасова Альбина Сергеевна* — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: binush@yandex.ru; ORCID 0009-0003-6323-1770; SPIN 2010-1410;

*Шабанов Петр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: pdshabanov@mail.ru; ORCID 0000-0003-1464-1127; SPIN 8974-7477.