



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 612.018+615.357+615.282+547.272
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>

Агрелакс снижает условную реакцию предпочтения места этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены

Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Михаил Сергеевич Некрасов², Галина Павловна Косякова^{1, 2}, Виктор Андреевич Лебедев^{1, 3, 4}, Андрей Юрьевич Юров^{1, 2}, Татьяна Евгеньевна Лебедева², Владимир Васильевич Русановский², Андрей Андреевич Лебедев^{1, 3, 4}

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178, г. Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, 190020, г. Санкт-Петербург, Лермонтовский пр, д. 44, лит. А, а/я 85, Российская Федерация

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Косякова Г.П., Лебедев В.А., Юров А.Ю., Лебедева Т.Е., Русановский В.В., Лебедев А.А. Агрелакс снижает условную реакцию предпочтения места этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):93–101. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>.

Поступила: 25.08.2025

Одобрена: 30.09.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Сарнг Саналович

Пюрвеев

E-mail:

dr.purveev@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Введение. Среди орексигенных пептидов, опосредующих эмоциональные эффекты психоактивных веществ, привлекает внимание пептидный гормон грелин. Показано, что антагонист рецептора грелина агрелакс, синтезированный в ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», снижал проявления компульсивного переедания и импульсивности в модели игровой зависимости. **Цель.** Изучить влияние агрелакса на условную реакцию предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение на фоне его отмены у самцов крыс. **Материалы и методы.** У самцов крыс вырабатывали условную реакцию предпочтения места введения этанола в двухкамерной установке. В течение 8 дней вводили физиологический раствор и помещали животное в отсек установки на 1 ч. Через 2 ч вводили этанол (0,5 г/кг внутривентрально) и производили посадку в другой отсек установки на 1 ч. На 9-й день открывали дверцы между отсеками, вводили вещество (агрелакс 10 мкг в 20 мкл интраназально или вещество сравнения налоксон 1 мг/кг внутривентрально) или физиологический раствор и помещали животное в установку на 10 мин. Затем производили угашение предпочтения места в течение 7 дней, которое заключалось в ежедневном его тестировании без введения алкоголя и иных препаратов. На 11-й день эксперимента регистрировали компульсивное поведение по закапыванию шариков после введения веществ. На 18-й день эксперимента производили введение этанола и регистрировали возобновление условной реакции предпочтения места. Части животных вводили агрелакс или налоксон за 5 мин до введения этанола для определения влияния на возобновление условной реакции предпочтения места. **Результаты.** После введения физиологического раствора в 8-й день эксперимента животные проводили в ассоциированной с введением этанола камере 71% времени. У крыс, получавших агрелакс или налоксон, наблюдали снижение времени пребывания в камере, ассоциированной с этанолом, до 45% ($p < 0,05$) и 39% ($p < 0,01$) соответственно. Налоксон вызывал блокаду возобновления предпочтения места введения этанола, что проявлялось уменьшением на 26% времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола. Антагонист рецепторов грелина агрелакс (10 мкг в 20 мкл, интраназально) не вызывал снижения воспроизведения условной реакции предпочтения места введения этанола. На 10-й день эксперимента после введения физиологического раствора животные закапывали $17,2 \pm 2,3$ шарика в marble-тесте. Агрелакс и налоксон снижали число закопанных шариков на фоне отмены этанола до $13 \pm 3,5$ ($p < 0,05$) и $11 \pm 2,4$ ($p < 0,05$) соответственно. **Заключение.** Агрелакс снижает проявление условной

© Коллектив авторов, 2025



реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывает снижения возобновления предпочтения места введения этанола. Таким образом, показана важная роль системы грелина в механизмах подкрепляющего действия алкоголя и перспектива использования новых антагонистов грелина в коррекции патологического влечения.

Ключевые слова: грелин, агрелакс, условная реакция предпочтения места, алкоголь, компульсивность

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 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».



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>

Agrelax reduces conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior in rats during its withdrawal

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov², Galina P. Kosyakova^{1,2}, Viktor A. Lebedev^{1,3,4}, Andrey Yu. Yurov^{1,2}, Tatyana E. Lebedeva², Vladimir V. Rusanovsky², Andrey A. Lebedev^{1,3,4}

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13A 12th Line, V.O., Saint Petersburg, 199178, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, 44A Lermontovsky ave., P.O. Box 85, Saint Petersburg, 190020, Russian Federation

For citation: Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Kosyakova G.P., Lebedev V.A., Yurov A.Yu., Lebedeva T.E., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A.

Agrelax reduces conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior in rats during its withdrawal. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):93–101. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>.

Received: 25.08.2025

Revised: 30.09.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Sarng S. Pyurveev

E-mail:

dr.purveev@gmail.com

ABSTRACT. Introduction. Among the orexigenic peptides that mediate the emotional effects of psychoactive substances, the peptide hormone ghrelin attracts attention. It was shown that the ghrelin receptor antagonist agrelax, synthesized at the Institute of Experimental Medicine, reduced the manifestations of compulsive overeating and impulsivity in a model of gambling addiction. Aim. To study the effect of agrelax on the conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior against the background of its withdrawal in male rats. **Materials and methods.** A conditioned place preference of ethanol was developed in male rats in a two-chamber setup, over a period of eight days, for two hours per day. In the first hour, the rats were placed in the first chamber and administered saline solution. Then, ethanol (0.5 g/kg) was administered intraperitoneally and the rats were placed in the second compartment of the setup for 1 hour. On the 9th day, the doors between the compartments were opened, and the rat test groups were administered either agrelax (10 µg in 20 µL) intranasally, naloxone (1 mg/kg) intraperitoneally, or simple saline, and the animal was placed in the setup for 10 min. Then, place preference extinction was carried out for seven days, which consisted of daily testing without the introduction of alcohol and other drugs. On the 11th day of the experiment, compulsive behavior was recorded by burying marbles in the marble test after the introduction of each of the substances. On the 18th day of the experiment, ethanol was administered and the resumption of the conditioned place preference reaction was recorded. Some animals were administered agrelax or naloxone 5 minutes before the introduction of ethanol to determine the effect on the resumption of the conditioned place preference reaction. **Results.** After the introduction of saline on the 8th day of the experiment, the animals spent 71% of the time in the chamber associated with the introduction of ethanol. In rats given agrelax or naloxone, a decrease in staying in the chamber associated with ethanol was observed, respectively, to 45% ($p < 0.05$) and 39% ($p < 0.01$). Naloxone caused a blockade of the renewal of preference for the ethanol chamber, which was manifested by a 26% decrease in the time spent in the preferred chamber associated with the introduction of ethanol. The ghrelin receptor antagonist agrelax (10 µg in 20 µL, intranasally) did not cause a decrease in the reproduction of the conditioned reaction of preference for the ethanol chamber. On the 10th day of the experiment, after the introduction of saline, the animals buried 17.2 ± 2.3 marbles in the marble test. Agrelax and naloxone reduced the number of buried marbles against the background of ethanol withdrawal to 13 ± 3.5 ($p < 0.05$) and 11 ± 2.4 ($p < 0.05$), respectively. **Conclusion.** Agrelax reduces the manifestation of the conditioned reaction of ethanol place preference and compulsive behavior in rats against the background of its withdrawal, which is comparable to the effect of naloxone. At the same time, unlike naloxone, agrelax did not cause a decrease in the resumption of ethanol place preference. Thus, we demonstrate the important role of the ghrelin system in the mechanisms of the reinforcing effect of alcohol, which invites further investigation into the use of new ghrelin antagonists in the correction of pathological craving.

Keywords: ghrelin, agrelax, conditioned reaction of place preference, alcohol, compulsivity

Funding. This study was part of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine (FGWG-2025-0020), "Search for Molecular Targets for Pharmacological Intervention in Addictive and Neuroendocrine Disorders to Develop New Pharmacologically Active Compounds Acting on CNS Receptors".

© 2025 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Среди нейропептидов, опосредующих эмоциональные эффекты психоактивных веществ [1], привлекает внимание пептидный гормон грелин, открытый в конце XX в. [2]. Гормон вырабатывается в слизистой оболочке желудка, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин [3, 4]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: при этом биологическую активность связывают только с первой формой — GHSR1A. Рецептор грелина локализуется в поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [5]. Показано, что грелин способствует увеличению объема принимаемой пищи, действуя на гипоталамус. В связи с этим грелин считают гормоном голода [6]. В то же время грелин вызывает аппетит, то есть включается в реализацию пищевой мотивации [7, 8].

В последние годы показано участие грелина и в механизмах подкрепления при формировании алкогольной и наркотической зависимости [7]. Так, на фоне введения грелина принятие этанола у алкоголизированных крыс вызывало повышение экстраклеточного дофамина в вентральной области покрышки [9]. Ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина [10], также увеличивало и вызванную амфетамином и кокаином локомоторную активность, усиливало поведение поиска кокаина и повышало самовведение кокаина и амфетамина у крыс [11]. Внутрижелудочковое и внутриструктурное (в вентральную область покрышки) введение грелина повышало потребление алкоголя у мышей [12, 13].

Грелин участвует в механизмах стресса, поскольку одной из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции рассматривается кортиколиберин (CRH). Показано, что грелин активирует нейроны CRH у мышей [14]. К экстрагипоталамическим мишеням, на которые непосредственно действует грелин, относится и система структур расширенной миндалины, стрессзависимая система головного мозга, опосредующая механизмы подкрепления и зависимости [15]. Показано, что введение грелина активирует нейроны CRH и, как следствие, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [16]. Ее включение необходимо в случае, когда грелин выполняет защитную роль от развития депрессивных симптомов при хроническом стрессе [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение участия грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 в механизмах условного подкрепления у крыс, в течение длительного времени потреблявших этанол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. В работе были использованы 46 крыс самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 8–10 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света с 8.00 до 20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Тест «условная реакция предпочтения места». Для выработки условной реакции предпочтения места введения этанола у крыс использовали двухкамерную установку, различающуюся гладким и решетчатым полами. Во время выработки предпочтения места животных последовательно помещали в две камеры, разделенные между собой перегородкой, на 30 мин с интервалом между посадками 2 ч в течение 8 дней. В течение 1 ч между посадками крыс содержали в домашней клетке. Перед посадкой в 1-ю камеру крысы получали внутрибрюшинную инъекцию 0,9% раствора натрия хлорида (физиологического раствора), перед посадкой во 2-ю камеру животным внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 0,5 г/кг. Контрольной группе во 2-й камере внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Для исключения влияния текстуры пола на выработку условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола животных экспериментальной группы разделяли на две подгруппы. Крыс 1-й подгруппы первоначально помещали в отсек с решетчатым полом, 2-й подгруппы — с гладким полом. Для оценки выработки УРПМ введения этанола у крыс на 9-й день эксперимента регистрировали время нахождения в отсеках с различной текстурой пола в течение 15 мин в условиях беспрепятственного перемещения крыс в двухкамерной установке. Полученные данные представляли в процентах по времени пребывания в отсеке, ассоциированном с введением этанола, к общему времени исследования. В последующих экспериментах использовали только животных, которые проводили более 60% времени в отсеке, ассоциированном с алкоголем (критерий предпочтения камеры). Такие животные составили около половины всех крыс, у которых пытались выработать УРПМ. Данные животные



на 9-й день эксперимента однократно получали антагонист рецепторов грелина агрелакс в дозе 10 мкг в 20 мкл интраназально или налоксон 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно, без введения этанола с оценкой влияния веществ на воспроизведение (экспрессию) УРПМ. Контрольные животные в тех же условиях эксперимента получали эквивалентную дозу физиологического раствора интраназально или внутривнутрибрюшинно. Затем производили угашение предпочтения места в течение 7 дней, которое заключалось в ежедневном тестировании без введения алкоголя и иных препаратов. На 11-й день эксперимента регистрировали компульсивное поведение по закапыванию шариков в marble-тесте после введения веществ. На 7-й день угашения УРПМ не выявлялась, т.е. животные проводили в обоих отсеках приблизительно равное время. На 18-й день эксперимента производили введение этанола и регистрировали возобновление условной реакции предпочтения места. Производили внутривнутрибрюшинное введение этанола (0,5 г/кг), помещали животное в установку на 10 мин и регистрировали реакцию возобновления УРПМ (нахождение в отсеке, ассоциированном с введением этанола, более 60% времени). Части животных вводили агрелакс или налоксон за 5 мин до введения этанола для определения влияния на возобновление условной реакции предпочтения места. Части животных (9 крыс) повторно однократно вводили антагонист рецепторов грелина агрелакс 10 мкг интраназально за 5 мин до введения этанола, части (10 крыс) — налоксон 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно, а части (9 крыс) — физиологический раствор 20 мкл для определения их влияния на возобновление УРПМ.

Фармакологические вещества. В работе были использованы антагонист грелиновых рецепторов агрелакс, синтезированный в ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», разведенный в дистиллированной воде 0,5 мг/мл, раствор вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю), и налоксон 1 мг/кг (Tocris, England), разведенный в дистиллированной воде, который вводили внутривнутрибрюшинно. В качестве контроля вводили 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме 20 мкл.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3.0, GraphPad Prism 6 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опыт были включены 52 крысы одного привоза, 8 животных составили контрольную группу, которая получала во время выработки УРПМ вместо этанола 0,9% раствор натрия хлорида. Животные с выработанной УРПМ на этанол были разделены на три группы: 8 животных получали во время тестирования интраназально 20 мкл 0,9% раствора натрия хлорида, 8 животных получали налоксон как препарат сравнения, в дозе 0,1 мг/кг, и 8 животных получали интраназально раствор агрелакс в дозе 20 мкг в 20 мкл. Ниже приведены данные по животным, на которых основана оценка антиалкогольного действия пептидов грелина и вещества сравнения налоксона. Контрольные животные, получившие интраназально 20 мкл физиологического раствора, проводили в камере УРПМ $81,5 \pm 5,7\%$ времени эксперимента, $p < 0,05$ по отношению к контролю. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон снизил время пребывания в камере УРПМ (до $55,8 \pm 6,9\%$ времени эксперимента), в то время как антагонист рецепторов грелина агрелакс снижал время пребывания в камере УРПМ (до $63,8 \pm 4,7\%$ времени эксперимента) (рис. 1). Таким образом, налоксон существенно влиял на экспрессию УРПМ, а антагонист грелина агрелакс блокировал экспрессию реакции, что проявлялось уменьшением времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола.

Тест угашения УРПМ этанола показал, что в камере, ассоциированной с введением этанола, животные

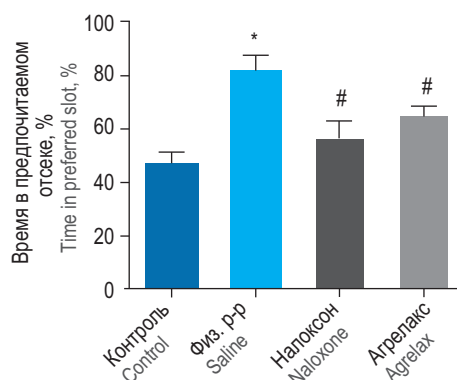


Рис. 1. Экспрессия условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой УРПМ введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 1. Expression of conditioned place preference (CPP) of ethanol. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of CPP with ethanol (drawing by the authors)

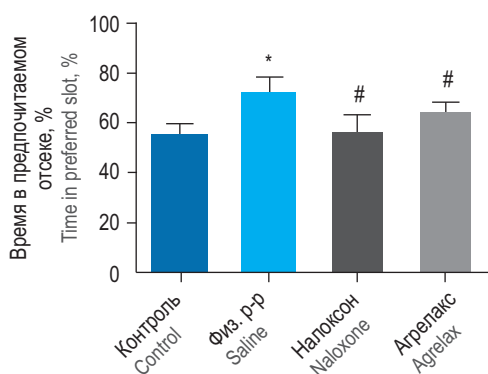


Рис. 2. Возобновление условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой УРПМ введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 2. Reinstatement conditioned place preference response (CPPR) with ethanol. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of CPPR with ethanol (drawing by the authors)

проводили $55,1 \pm 4,2\%$ времени эксперимента, то есть УРПМ не воспроизводилась и не достигала уровня 60% критерия предпочтения. После введения этанола (priming-напоминания) крысы демонстрировали возобновление УРПМ (проводили в ассоциированной с введением алкоголя камере в среднем $72,1 \pm 5,7\%$ времени эксперимента, $p < 0,05$). Антагонист рецепторов грелина агрелакс (10 мкг в 20 мкл, интраназально) на фоне введения этанола не вызывал снижения воспроизведения УРПМ введения этанола. Налоксон вызывал блокаду возобновления предпочтения места введения этанола, что проявлялось уменьшением времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола, до $52,9 \pm 11,2\%$ (рис. 2).

В marble-тесте на 10-й день эксперимента после введения физиологического раствора животные закапывали $16,6 \pm 1,3$ шарика. Налоксон и агрелакс снижали число закопанных шариков на фоне отмены этанола до $12,2 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) и $12,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что интраназальное введение пептидного антагониста грелина агрелакса замедляло у них выработку УРПМ введения этанола. Экспрессия УРПМ введения этанола после ее угашения в то же время не снижалась после применения агрелакса. Аналогичное действие было нами продемонстрировано ранее после введения антаго-

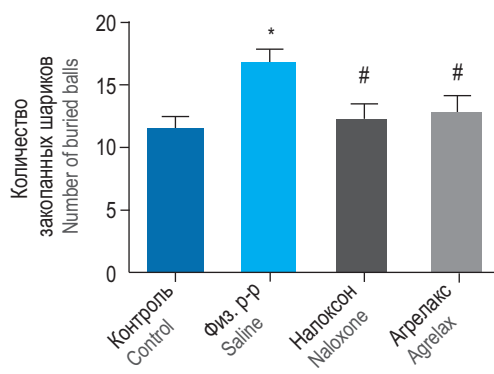


Рис. 3. Число закопанных шариков в marble-тесте на фоне отмены этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой условной реакции предпочтения места введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 3. Number of buried marbles in marble test after ethanol withdrawal. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of conditioned place preference response with ethanol (drawing by the authors)

ниста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 на предпочтение места введения этанола у интактных крыс. Вместе с этим [D-Lys3]-GHRP-6 снижал проявления УРПМ и возобновление ее после угашения УРПМ в отличие от агрелакса [17]. Агрелакс снижал проявление условной реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывал снижения возобновления предпочтения места введения этанола. Это в целом согласуется с литературными данными, касающимися возможного участия системы грелина в механизмах подкрепления [18]. В частности, в ряде работ было показано, что грелиновая система в головном мозге важна для процессов внутримозгового подкрепления, активируемого наркотическими веществами [19, 20]. Так, введение антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 значительно снижало подкрепляющие свойства амфетамина, а также психомоторного стимулятора кокаина. Интерес представляют полученные нами данные [17], что внутрибрюшинное введение этанола в дозах 0,5–0,75–1,5 г/кг может обладать как подкрепляющими, так и аверсивными свойствами, причем с увеличением дозы этанола подкрепляющие свойства его не всегда увеличиваются. Низкие дозы этанола (0,5–0,75 г/кг), как правило, демонстрируют типичный эффект подкрепления, в данном случае ассоциированный с предпочитаемой камерой УРПМ. Это, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями животных в исследуемой неоднородной популяции.



В настоящей работе нами показано вовлечение грелиновой системы мозга в механизмы патологического влечения к алкоголю и возможность использования антагонистов грелина с целью снижения уровня подкрепления, им активированного. Исследования по грелиновой системе, приведенные в научной литературе, касались, главным образом, регуляции пищевого поведения [21]. В частности, было установлено, что ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина [22], также увеличивает и вызванную амфетамином или кокаином локомоторную активность, усиливает поведение поиска кокаина и повышает самовведение кокаина и амфетамина у крыс [13].

Полученные нами данные вполне согласуются и с другими экспериментами, в которых использовался антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6, по своей структуре представляющий фрагмент субстанции P, основного представителя нейрокининов, участвующих в регуляции потребления алкоголя и психоактивных веществ.

Было показано значительное снижение подкрепляющих свойств этанола, которые измеряли по уровню дофамина в прилежащем ядре и особенностям поведения (локомоторная активность и условная реакция предпочтения места). Изучение физиологической роли грелина и его рецепторов в реализации механизмов подкрепления и зависимости от психоактивных веществ, а также влияние лигандов грелина на эмоционально-исследовательскую и двигательную активность при алкоголизации и стрессорных воздействиях является актуальной проблемой как для физиологии, так и нейрофармакологии, рассматривающей систему грелина в качестве мишени для воздействия лекарственных средств [13]. При этом работ, свидетельствующих о регуляции грелином или компонентами его системы (дезацил-грелином, обестатином) эмоционально-исследовательской и двигательной активности при хронической алкоголизации, не проводилось.

Введение грелина (внутрижелудочковое или локальное в вентральную область покрышки), напротив, повышало потребление алкоголя у мышей [13]. Кроме того, было показано, что действие грелина наиболее выражено у грызунов, которые ранее уже потребляли алкоголь, так как периферическое введение грелина крысам, не потреблявшим ранее алкоголь, незначительно повышает его потребление [13, 23]. Таким образом, грелин и его GHS-R1A-рецепторы могут регулировать уровень потребления и поиск аддитивных веществ. Это позволяет сделать допущение, что лечение пациентов с алкогольной зависимостью с помощью фармакологических веществ, действующих на грелиновую систе-

му, может оказаться перспективным направлением современной психофармакологии и биологической наркологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новый антагонист рецепторов грелина агрелакс снижал проявление условной реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывал снижения возобновления предпочтения места введения этанола. В статье показана важная роль системы грелина в механизмах подкрепляющего действия алкоголя и перспектива использования новых антагонистов грелина в коррекции патологического влечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. и др. Психофармакологический профиль ноотроподообразных пептидов. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009;9(1–2):2517–2523.
Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. et al. Psychopharmacological profile of nootropic-like peptides. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2009;9(1–2):2517–2523. (In Russian).
2. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of periculomotor urocortin-containing neurons. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2010;34(9):1525–1534. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x>.
3. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food-deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979;205(4403):319–321. <https://doi.org/10.1126/science.36665>.
4. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M. et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61(4):430–481. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001958>.
5. Egecioglu E., Jerlhag E., Salome N. et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*. 2010;15(3):304–311. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00216.x>.
6. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neurosci*. 1993;53(2):303–306. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90197-n](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90197-n).
7. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B. et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3229–3239. <https://doi.org/10.1172/JCI29867>.
8. Gualillo O., Caminos J.E., Nogueiras R. et al. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *Obesity Res*. 2002;10(7):682–687. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.92>.
9. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L. et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol*. 2011;16(1):82–91. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x>.
10. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002;87(6):2988. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8739>.
11. Bayer L., Mairet-Coello G., Risold P.Y. et al. Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interactions with melanin-concentrating hormone neurons. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):33–39. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(01\)00320-2](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(01)00320-2).
12. Holsen L.M., Lawson E.A., Christensen K. et al. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2014;223(2):94–103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.015>.
13. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974–977. <https://doi.org/10.1126/science.273.5277.974>.
14. Lyons A.M., Lowery E.G., Sparta D.R. et al. Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2008;32(11):1962–1968. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00784.x>.
15. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.030>.
16. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M. et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2):e31462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031462>.
17. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;13(2):27–33.
Vinogradov P.M., Tissen I.Yu., Lebedev A.A. et al. The ghrelin receptor antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 reduces the expression of the conditioned ethanol preference response in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):27–33. (In Russian).
18. Druce M.R., Wren A.M., Park A.J. et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obesity (London)*. 2005;29(9):1130–1136. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803001>.
19. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):632–639. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x>.
20. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E. et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528–548. <https://doi.org/10.1002/cne.20823>.
21. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>.
22. Cummings D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol. Behav*. 2006;89(1):71–84. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.022>.
23. Kroemer N.B., Krebs L., Kobiella A. et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict Biol*. 2013;18(5):855–862. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x>.



Об авторах

* **Сарнг Саналович Пюрвеев** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Михаил Сергеевич Некрасов — ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1433>; SPIN: 8980-1073

Галина Павловна Косякова — к.б.н., доцент кафедры физиологии Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: kosikova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1234>; SPIN: 9987-7041

Виктор Андреевич Лебедев — к.б.н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; SPIN: 1878-8392

Андрей Юрьевич Юров — к.б.н., доцент кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: andrey@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2344-1434>; SPIN: 9987-7023

Татьяна Евгеньевна Лебедева — ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0007-5494-6095>; SPIN: 6137-1475

Владимир Васильевич Русановский — д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: russvv2058@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0432-7646>; SPIN: 7010-4530

Андрей Андреевич Лебедев — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Sarng S. Pyurveev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Mikhail S. Nekrasov — Assistant, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1433>; SPIN: 8980-1073

Galina P. Kosyakova — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Physiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kosikova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1234>; SPIN: 9987-7041

Viktor A. Lebedev — Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Research Scientist, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work; Research Scientist, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; SPIN: 1878-8392

Andrey Yu. Yurov — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Physiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: andrey@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2344-1434>; SPIN: 9987-7023

Tatyana E. Lebedeva — Assistant, Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0007-5494-6095>; SPIN: 6137-1475

Vladimir V. Rusanovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: russvv2058@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0432-7646>; SPIN: 7010-4530

Andrey A. Lebedev — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Research Fellow, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work; Research Fellow, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204