



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 616.43+612.349.8+615.252+159.942/.7+159.944.4+612.821
<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.87.25.007>

Патофизиологическая роль системы глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции стресс-индуцированных нарушений импульсивного и компульсивного поведения у крыс

Николай Сергеевич Деданишвили¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,2}, Андрей Андреевич Лебедев²,
Андрей Глебович Васильев¹, Анна Валентиновна Васильева¹, Мария Александровна Пахомова¹, Петр Дмитриевич Шабанов²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Васильев А.Г., Васильева А.В., Пахомова М.А., Шабанов П.Д.

Патофизиологическая роль системы глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции стресс-индуцированных нарушений импульсивного и компульсивного поведения у крыс. *Российские биомедицинские исследования*. 2026;11(1):67–76. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.87.25.007>.

Поступила: 03.12.2025

Одобрена: 23.01.2026

Принята к печати: 27.03.2026

**Автор для
корреспонденции**

Сарнг Саналович
Пюрвеев.
E-mail:
dr.purveev@gmail.com

Резюме. Введение. Система глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) играет важную роль не только в регуляции энергетического обмена, но и в контроле мотивационно-подкрепляющего поведения. В последние годы установлено, что агонисты рецепторов GLP-1 способны модулировать активность мезолимбических структур, участвующих в развитии импульсивности и аддитивных форм поведения. Однако влияние активации системы GLP-1 на стресс-индуцированные нарушения самоконтроля недостаточно изучено. **Цель исследования** — определить роль системы глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в регуляции импульсивного и компульсивного поведения, формирующегося у крыс после раннего стрессового воздействия (временной изоляции от матери), а также оценить влияние фармакологической активации рецепторов GLP-1 на поведенческие проявления, связанные с нарушением самоконтроля и эмоциональной регуляции. **Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на крысах Вистар, подвергшихся временной изоляции от матери в постнатальном периоде. Для оценки импульсивности использовали модифицированный тест выбора с различной вероятностью подкрепления (аналог Iowa Gambling Task), а для оценки компульсивности — тест закапывания шариков. Препарат эксенатид (Byetta®, AstraZeneca, Великобритания) вводили подкожно в дозе 10 мкг/кг ежедневно в течение 7 дней. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SEM$, различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Введение агониста GLP-1 приводило к достоверному снижению импульсивности, выражавшемуся в уменьшении частоты выбора рискованных рукавов в тесте вероятностного подкрепления по сравнению с группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида раствор ($p < 0,05$). При этом достоверного влияния на проявления компульсивного поведения в тесте закапывания шариков не выявлено. **Выводы.** Активация рецепторов GLP-1 с помощью эксенатида оказывает селективное антиимпульсивное действие при сохранении уровня компульсивных реакций, что указывает на модулирующую роль системы GLP-1 преимущественно в регуляции импульсивного компонента поведения. Полученные данные подтверждают перспективность агонистов GLP-1 как фармакологических средств для коррекции стресс-индуцированных нарушений самоконтроля и аддитивных расстройств поведения.

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), эксенатид, импульсивность, компульсивность, стресс, материнская депривация, крыса, мезолимбическая система

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

© Коллектив авторов, 2026



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.87.25.007>

Pathophysiological role of the glucagon-like peptide-1 system in the regulation of stress-induced impairments of impulsive and compulsive behavior in rats

Nikolay S. Dedanishvili¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Andrei A. Lebedev², Andrei G. Vasiliev¹, Anna V. Vasilieva¹, Mariya A. Pakhomova¹, Petr D. Shabanov²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Vasiliev A.G., Vasilieva A.V., Pakhomova M.A., Shabanov P.D. Pathophysiological role of the glucagon-like peptide-1 system in the regulation of stress-induced impairments of impulsive and compulsive behavior in rats. *Russian Biomedical Research*. 2026;11(1):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.87.25.007>.

Received: 03.12.2025

Revised: 23.01.2026

Accepted: 27.03.2026

Corresponding author:

Sarng S. Pyurveev

E-mail:

dr.pyurveev@gmail.com

Abstract. Introduction. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) system plays an important role not only in the regulation of energy metabolism but also in the control of motivational and reward-related behavior. Recent studies have demonstrated that GLP-1 receptor agonists can modulate the activity of mesolimbic brain structures involved in the development of impulsivity and addictive behavior. However, the effect of GLP-1 system activation on stress-induced disturbances of self-control remains insufficiently studied. **Aim.** To determine the role of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) system in regulating impulsive and compulsive behavior that develops in rats following early-life stress (temporary maternal separation), and to evaluate the effects of pharmacological activation of GLP-1 receptors on behavioral manifestations associated with impaired self-control and emotional regulation. **Materials and Methods.** Experiments were carried out on Wistar rats exposed to maternal separation during the postnatal period. Impulsivity was assessed using a modified decision-making test with different reinforcement probabilities (analogous to the Iowa Gambling Task), and compulsivity was evaluated using the marble burying test. The GLP-1 receptor agonist exenatide (Byetta®, AstraZeneca, UK) was administered subcutaneously at a dose of 10 µg/kg daily for 7 days. Statistical analysis was performed using Student's t-test; data are presented as mean±SEM, and differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** Administration of the GLP-1 agonist resulted in a significant reduction in impulsive behavior, expressed as a decreased frequency of risky arm choices in the probabilistic reinforcement task compared to saline-treated rats ($p < 0.05$). At the same time, no significant effect was observed on compulsive behavior in the marble burying test. **Conclusions.** Activation of GLP-1 receptors by exenatide exerts a selective anti-impulsive effect while maintaining the level of compulsive responses, indicating a modulatory role of the GLP-1 system primarily in the regulation of the impulsive component of behavior. The obtained results support the potential of GLP-1 receptor agonists as pharmacological agents for correcting stress-induced impairments of self-control and addiction-related behavioral disorders.

Keywords: glucagon-like peptide-1 (GLP-1), exenatide, impulsivity, compulsivity, stress, maternal deprivation, rat, mesolimbic system

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders in order to create new pharmacologically active substances acting on CNS receptors."

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Характерной особенностью многих психических расстройств, включая расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, патологическое влечение к азартным играм, обсессивно-компульсивное и компульсивное переедание, является снижение контроля над поведением [1]. Импульсивность определяется как «склонность к быстрым, неосознанным действиям в ответ на внутренние или внешние стимулы при сниженной способности предвидеть отрицательные последствия этих действий для себя или других» [2, 3].

Компульсивность, напротив, характеризуется «выполнением повторяющихся и функционально неадаптивных действий — открытых или скрытых, — совершаемых стереотипно, в соответствии с жесткими правилами или для предотвращения субъективно воспринимаемых негативных последствий» [3].

Современные исследования показывают, что оба поведенческих фенотипа представляют собой многоуровневые и многокомпонентные конструкторы, вовлекающие различные нейробиологические и мотивационные механизмы. Их относительный вклад в клиническую картину может варьировать в зависимости от типа психопатологии, личностных особенностей и стадии заболевания [4].

В последние годы предприняты значительные усилия по изучению нейробиологических основ снижения самоконтроля, включая разработку поведенческих тестов для оценки импульсивности и компульсивности. Согласно экспериментальным данным, выраженные импульсивные и компульсивные черты выявляют при обсессивно-компульсивном расстройстве [1], зависимостях от психоактивных веществ [5], а также при других аддиктивных формах поведения, — например, патологическом влечении к азартным играм [5].

Значительно меньше известно о том, как эти процессы соотносятся с патогенезом расстройства компульсивного переедания (binge-eating disorder). Компульсивное переедание характеризуется потреблением большого количества пищи за ограниченный промежуток времени в сочетании с чувством утраты контроля над процессом еды [6]. Расстройство рассматривают как феномен, имеющий черты, сходные с зависимостями, включая положительную корреляцию с импульсивностью [7, 8].

Согласно современным представлениям о нейробиологии аддиктивных расстройств, периферические метаболические факторы, оказывающие центральное действие, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), играют значимую роль в регуляции системы вознаграждения и эффектах подкрепления, связанных с психоактивными веществами [15].

GLP-1 — это инкретиновый гормон, секретируемый L-клетками кишечника в ответ на прием пищи.

Он снижает уровень глюкозы в крови за счет стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, замедляет опорожнение желудка и усиливает чувство насыщения [8]. На основе этих эффектов были разработаны аналоги GLP-1, применяемые для улучшения гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа. Помимо периферических эффектов, опосредованных афферентами блуждающего нерва, GLP-1 также синтезируется в головном мозге — преимущественно в нейронах ядра одиночного тракта (nucleus of the solitary tract, NTS), где функционирует как нейромодулятор [10, 11]. Рецепторы GLP-1 (GLP-1R) экспрессируются в ряде ключевых структур мозга — ядре одиночного тракта, гипоталамусе, вентральной области покрышки (Ventral Tegmental Area, VTA) и прилежащем ядре (Nucleus Accumbens, NAc), которые участвуют в регуляции гомеостаза энергии, аппетита, пищевого и наркотического вознаграждения [12].

Ряд современных доклинических исследований указывает на важную роль системы GLP-1 в регуляции аддиктивного поведения. Публикации последнего десятилетия демонстрируют, что exendin-4 подавляет формирование предпочтения обусловленного места (Conditioned Place Preference, CPP), сомовведения кокаина, а также восстановление наркотического поиска, вызванное как самим веществом, так и ассоциативными сигналами в период абстиненции [13–15].

С учетом современных представлений о нейрометаболических механизмах регуляции мотивации и вознаграждения представляется чрезвычайно актуальным изучение роли GLP-1 и его рецепторов в патогенезе поведенческих расстройств. В то время как влияние системы GLP-1 на энергетический баланс, аппетит и углеводный обмен подробно исследовано, ее участие в формировании импульсивных и компульсивных паттернов поведения, аддиктивных тенденций и стресс-индуцированных нарушений эмоциональной регуляции изучено мало.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль системы глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в регуляции импульсивного и компульсивного поведения, формирующегося у крыс после раннего стрессового воздействия (временной изоляции от матери), а также оценить влияние фармакологической активации рецепторов GLP-1 на поведенческие проявления, связанные с нарушением самоконтроля и эмоциональной регуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные. Исследование выполнено на 33 крысах Вистар массой 250–300 г (62 самца и 10 самок). Животные были получены из

питомника «Рапполово» (Тосненский район Ленинградской области) и содержались в виварии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Животных содержали в стандартных пластиковых клетках размером 40×50×20 см при температуре 22±2 °С, относительной влажности 50–60% и инвертированном световом режиме: свет 20:00–08:00; темнота 08:00–20:00. Кормление осуществляли гранулированным кормом и водой *ad libitum*. После поступления животные проходили двухнедельный карантинный период адаптации. Все экспериментальные процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/EU «О защите животных, используемых в научных целях» и были одобрены локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 58/03 от 25.09.2025).

Разведение и получение потомства. Самки крыс содержали группами по 5 особей в пластиковых клетках с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу. Каждый день брали вагинальные мазки и исследовали их под световым микроскопом. Обнаружение сперматозоидов в мазке в стадии проэструса считали нулевым днем беременности. После подтверждения беременности самок помещали в индивидуальные клетки. Продолжительность беременности составляла 20±2 дня.

Модель раннего стрессирования потомства. Для моделирования раннего постнатального стресса использовали метод отлучения от матери. С 2-го по 12-й день постнатального периода крысят ежедневно помещали на 180 мин в индивидуальные пластиковые стаканчики. Визуальный, тактильный и акустический контакт с матерью был исключен. После завершения периода депривации и последующего вскармливания молодняк содержали в стандартных клетках по 5 особей. В дальнейшем для поведенческих тестов отбирали 20 самцов в возрасте 90–100 дней и массой 200–250 г [5].

Рандомизация. Использовали блоковую рандомизацию на уровне помета (по 1–2 щенка на группу из каждого помета). Группы: MS+NaCl (n=14) и MS+эксенатид 10 мкг/кг s.c., 1 раз в сутки, 7 последовательных дней (n=14).

Оценка импульсивного поведения в тесте выбора вероятности и величины подкрепления (модифицированный Iowa Gambling Task). Для оценки поведенческой импульсивности применяли вариант теста «вероятности и величины подкрепления» (Probability-Reward Task), представляющий собой модификацию Iowa Gambling Task для грызунов. Экспериментальная установка включала стартовую площадку (33×50×35 см) и три рукава лабиринта длиной по 50 см и шириной 15 см. В конце каждого рука-

ва находилась автоматическая кормушка для подачи пищевого подкрепления (рис. 1). Каждое возвращение животного на стартовую площадку инициировало новый цикл подкрепления. Обучение проводили ежедневно в течение 21 дня при ограниченном доступе к пище (4 ч в сутки) и свободном доступе к воде. Перед каждым сеансом крысы находились в состоянии 20-часовой пищевой депривации.

В первые 5 дней использовали тренировочный режим подачи стандартных пищевых паллетов массой 0,1 г при заходе в рукав 1 — одна паллета, в рукав 2 — две паллеты, в рукав 3 — три паллеты при каждом посещении.

Далее переходили к основному этапу обучения. Режим подкрепления был изменен: в рукаве 1 — FR1 (одна паллета при каждом заходе), в рукаве 2 — FR2 (две паллеты при каждом втором заходе), в рукаве 3 — FR3 (три паллеты при каждом третьем заходе).

Таким образом, без подкрепления оставались 1/2 заходов во второй рукав и 2/3 — в третий. Критерием устойчивого научения считали стабильность предпочтения в течение не менее трех последовательных дней. Животных, не совершавших заходов в рукава лабиринта (не более 15 %), исключали из эксперимента [7].

Оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков (Marble Burying Test). Для анализа компульсивного и тревожного компонентов поведения использовали тест закапывания шариков.

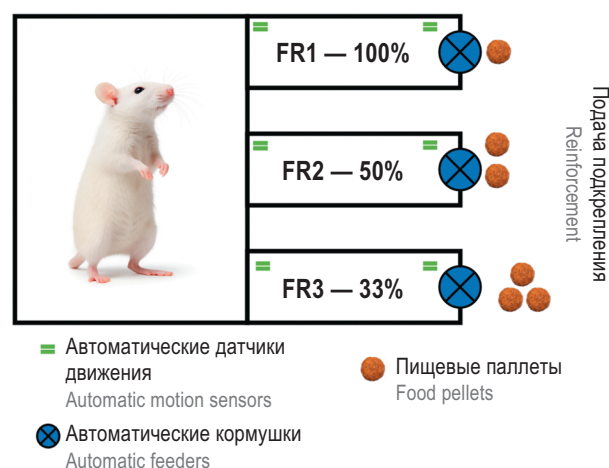


Рис. 1. Схема экспериментальной установки для теста вероятности и величины подкрепления (модифицированный Iowa Gambling Task). FR1 — одна паллета при каждом заходе; FR2 — две паллеты при каждом втором заходе; FR3 — три паллеты при каждом третьем заходе (рисунок составлен авторами)

Fig. 1. Experimental setup for the probability–reward task (modified Iowa Gambling Task). FR1 — one pallet per pass; FR2 — two pallets per every second pass; FR3 — three pallets per every third pass. (compiled by the authors)



Крыс помещали в стандартные пластиковые клетки размером 40×50×20 см, дно которых было покрыто слоем опилок толщиной 5 см. На поверхности равномерно располагали 20 стеклянных шариков диаметром 1,5 см. Каждое животное находилось в клетке в течение 30 мин, после чего подсчитывали количество частично или полностью закопанных шариков (глубже чем на 2/3 диаметра) [7].

Показатель числа закопанных шариков служил индикатором выраженности компульсивного поведения. После каждого теста подстилку и шарики заменяли новыми для исключения влияния запаха.

Фармакологические средства. В качестве фармакологического агента использовали агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) — эксенатид (Exendin-4; Byetta®, AstraZeneca, Великобритания), синтетический аналог эндогенного инкретина, обладающий высокой аффинностью к GLP-1-рецепторам и устойчивостью к ферментативной деградации дипептидилпептидазой IV. Согласно литературным данным, в доклинических исследованиях на грызунах эксенатид применяют в дозах 2,4–10 мкг/кг, вызывающих выраженные поведенческие и нейрохимические эффекты без значимых соматических нарушений.

В настоящей работе эксенатид вводили подкожно (s.c.) в дозе 10 мкг/кг в объеме 1 мл/кг ежедневно в течение 7 дней. Курс начинали после периода адаптации животных к экспериментальным условиям. Выбор дозы и режима введения основан на ранее опубликованных данных, подтверждающих эффективность агонистов GLP-1 при коррекции стресс-индуцированных и аддитивных нарушений поведения.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов проводили в программе GraphPad Prism 10.1 (США). Распределение данных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента (t-test).

Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение доли посещений 1-го рукава в группах, подвергшихся временной изоляции от матери и получавших изотонический раствор натрия хлорида (MS+NaCl) либо агонист GLP-1 (эксенатид, MS+GLP-1 agonist), показало достоверные различия.

На рис. 2 представлены результаты теста «вероятности и величины подкрепления» у крыс после воздействия временной изоляции от матери (maternal separation, MS). Сравнивали две группы животных: MS+NaCl — крысам вводили изотонический раствор

натрия хлорида; MS + агонист GLP-1 — животные получали агонист рецепторов GLP-1.

У животных группы MS+Ex4 доля посещений 1-го рукава составила $36,01 \pm 2,90\%$, что было значительно больше, чем у крыс, получавших изотонический раствор натрия хлорида ($21,61 \pm 1,76\%$, $t(26)=4,238$, $p=0,0003$). Различие между средними значениями составило 14,40% при 95% доверительном интервале 7,42–21,38. Коэффициент детерминации ($\eta^2=0,4085$) указывает на то, что около 41% дисперсии показателя объясняется эффектом введения агониста GLP-1.

При сравнении доли посещений 3-го рукава между группами, подвергшимися временной изоляции от матери и получавшими изотонический раствор натрия хлорида (MS+NaCl) либо агонист GLP-1 (эксенатид, MS+GLP-1 agonist), выявлено значимое снижение показателя у животных, получавших агонист. Средняя доля посещений 3-го рукава у крыс группы MS+NaCl составила $44,43 \pm 2,90\%$, тогда как у животных, получавших эксенатид, этот показатель снизился до $24,40 \pm 2,90\%$ ($t(26)=4,803$, $p < 0,0001$). Разница между

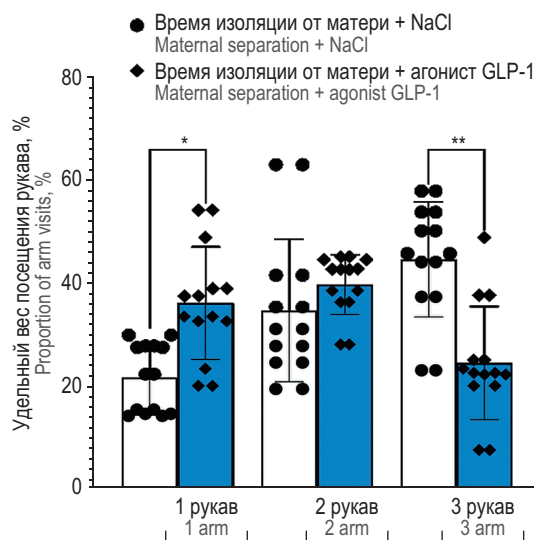


Рис. 2. Изменение удельного веса посещения рукавов с различной вероятностью подкрепления у крыс после временной изоляции от матери при введении изотонического раствора натрия хлорида и агониста GLP-1. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; статистическая обработка — t-критерий Стьюдента; * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (рисунок составлен авторами)

Fig. 2. Changes in the proportion of arm visits with different reinforcement probabilities in rats after maternal separation following administration of saline or a GLP-1 agonist. Data are presented as mean $\pm$ SEM; statistical analysis was performed using Student's t-test; * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ (compiled by the authors)

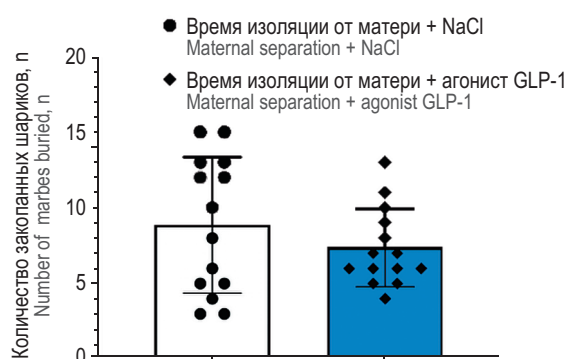


Рис. 3. Количество закопанных шариков в тесте закапывания шариков у крыс после временной изоляции от матери при введении изотонического раствора натрия хлорида и агониста GLP-1. Данные представлены как средние $\pm$ SEM (рисунок составлен авторами)

Fig. 3. Number of marbles buried in the marble burying test in rats after maternal separation following administration of saline or a GLP-1 agonist. Data are presented as mean $\pm$ SEM (compiled by the authors)

средними значениями составила $-20,03\%$ при 95% доверительном интервале от $-28,60$ до $-11,46$. Коэффициент детерминации ($\eta^2=0,4702$) указывает, что около 47% вариальности поведения объясняется эффектом введения агониста GLP-1.

Таким образом, активация рецепторов GLP-1 приводила к перераспределению поведенческой активности в пользу участков с гарантированным подкреплением, отражая изменение мотивационно-подкрепляющего паттерна выбора после раннего стрессового воздействия.

На рис. 3 представлены результаты теста закапывания шариков у крыс, подвергшихся временной изоляции от матери, после введения изотонического раствора натрия хлорида (MS+NaCl) и агониста рецепторов GLP-1 (MS+GLP-1 agonist). У животных обеих групп отмечалась схожая тенденция в поведении: крысы активно взаимодействовали с объектами и закапывали шарики, однако введение агониста GLP-1 не вызывало достоверных изменений количества закопанных шариков по сравнению с животными, получавшими изотонический раствор натрия хлорида ($p > 0,05$, t -критерий Стьюдента).

Средние значения числа закопанных шариков составили $8,2 \pm 0,7$ в группе MS+NaCl и $7,1 \pm 0,6$ в группе MS+GLP-1 agonist. Несмотря на небольшую тенденцию к снижению показателя после введения агониста, различия статистически недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Модель временной изоляции от матери, примененная в данном исследовании, представляет собой одну из наиболее валидных и воспроизводимых моделей

для моделирования стресс-индуцированных нарушений эмоционально-поведенческой регуляции [16, 17]. Длительное отделение крысят от матери в раннем постнатальном периоде сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и формированием стойких нарушений в дофаминергических и серотонинергических системах мозга, что приводит к повышенной импульсивности, тревожности и развитию ригидных поведенческих паттернов во взрослом возрасте [18].

Полученные нами данные демонстрируют, что фармакологическая активация рецепторов GLP-1 эксенатидом у животных с опытом раннего постнатального стрессирования избирательно корректирует импульсивный компонент принятия решений, смещая поведение от рискованных стратегий к предсказуемому подкреплению. Это напрямую следует из перераспределения посещений рукавов в модифицированном тесте «вероятности/величины подкрепления»: у крыс, получавших эксенатид, доля заходов в рукав с гарантированным подкреплением (FR1) была существенно выше, чем у животных на изотоническом растворе натрия хлорида ($36,01 \pm 2,90\%$ против $21,61 \pm 1,76\%$; $t(26)=4,238$; $p=0,0003$), тогда как количество посещений «рискованного» рукава (FR3), напротив, достоверно уменьшалось ($24,40 \pm 2,90\%$ против $44,43 \pm 2,90\%$; $t(26)=4,803$; $p < 0,0001$). Отсутствие достоверных изменений в тесте закапывания шариков подчеркивает селективность эффекта эксенатида: вмешательство корректирует импульсивность, но не влияет на компульсивные/стереотипные паттерны, где ведущую роль играют ригидность и персеверация. Следует помнить, что тест закапывания шариков интегрирует и тревожностный компонент, из-за чего его чувствительность к изменениям когнитивной ригидности ограничена; таким образом, наблюдаемая диссоциация импульсивность–компульсивность не только методологически правдоподобна, но и концептуально ожидаема, подтверждая относительную независимость этих конструктов в рамках единого импульсивно-компульсивного спектра.

Полученные нами результаты укладываются в представления о центральной роли системы GLP-1 в регуляции мотивационно-подкрепляющего поведения: рецепторы GLP-1 экспрессируются в структурах, критичных для оценки вознаграждения (NAc, VTA, миндалина, гипоталамус), а агонисты GLP-1 способны модулировать активность мезолимбического пути [20, 21]. Ингибирование активности системы GLP-1 в раннем онтогенезе также приводит к значимым поведенческим изменениям. Неонатальное введение ингибитора дипептидилпептидазы IV — дипротина А, блокирующего деградацию эндогенных инкретинов, сопровождается формированием гиперактивного фе-



нотипа и стойким повышением агрессивности у взрослых крыс [22].

На этом фоне показанная нами переориентация с рискованной на предсказуемую стратегию поведения после применения эксенатида логично расширяет известные эффекты агонистов GLP-1 (подавление CPP, самовведение кокаина и возобновление наркотического поиска) на модель раннего стрессового повреждения, то есть из области «наркотической мотивации» в область стресс-индуцированной импульсивности принятия решений [23–27].

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных и литературных источников позволяет рассматривать систему GLP-1 как важный нейропептидный компонент, интегрирующий метаболические и мотивационные механизмы регуляции поведения.

ВЫВОДЫ

1. Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) — эксенатид — оказывает выраженное антиимпульсивное действие, проявляющееся в снижении доли рискованных выборов и повышении ориентации на стабильное подкрепление у крыс после раннего стрессового воздействия, что подтверждает регулируемую роль системы GLP-1 в механизмах контроля импульсивности.

2. Введение агониста GLP-1 достоверно не влияет на проявления компульсивного поведения в тесте закапывания шариков, что может свидетельствовать о селективности действия системы GLP-1 преимущественно в отношении импульсивных компонентов поведения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.С. Деданишвили — проведение экспериментов, написание и редактирование текста; С.С. Пюрвеев — проведение экспериментов, написание и редактирование текста, концепция исследования; А.А. Лебедев, А.Г. Васильев, А.В. Васильева, М.А. Пахомова — написание и редактирование текста; П.Д. Шабанов — написание и редактирование текста, руководство.

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 г. по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. N.S. Dedanishvili — experimentation, writing and editing; S.S. Purveev — experimentation, writing and editing, and study concept; A.A. Lebedev, A.G. Vasiliev, A.V. Vasilyeva, M.A. Pakhomova — writing and editing; P.D. Shabanov — writing and editing, and supervision.

All authors made a significant contribution to the concept development, study execution, and preparation of the article, and read and approved the final version prior to publication.

Conflict of interest. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

1. Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R. et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):591–604. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.185>.
2. Brewer J.A., Potenza M.N. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):63–75. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.043>.
3. Fineberg N.A., Chamberlain S.R., Goudriaan A.E. et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*. 2014;19(1):69–89. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000801>.
4. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Снижение компульсивного переживания 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. <https://doi.org/10.17816/rcf562841>.
5. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А. и др. Исследование участия грелина в механизмах игровой зависимости у крыс после воздействия психогенных стрессоров в раннем онтогенезе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023;109(8):1080–1093. <https://doi.org/10.31857/s086981392308006x>.
6. Лизунов А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С. и др. Участие Bdnf, Ntrk2 и Pi3k в механизмах компульсивного переживания после действия психогенных стрессоров в онтогенезе. *Обзоры*



- по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024;22(2):179–189. <https://doi.org/10.17816/rcf625676>.
7. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sizov V.V. et al. Social isolation induces addictive behavior and increased dopamine release in the nucleus accumbens in response to stimulation of the positive reinforcing zone. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2025;55(1):211–221. <https://doi.org/10.1007/s11055-025-01772-5>.
 8. Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психогенное переедание: проблемы классификации, диагностики, подходы к психотерапии (обзор литературы). *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(2):21–34. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34>. EDN: RMSGNP.
 9. Zheng Z., Zong Y., Ma Y., Tian Y., Pang Y. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>.
 10. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab*. 2021;46:101090. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101090>.
 11. Krashes M. Glucagon-like peptide-1 receptor. *Curr Biol*. 2024;34(23):R1163–R1164. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.10.039>.
 12. West J., Li M., Wong S., Le G.H., Teopiz K.M. et al. Are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists central nervous system (CNS) penetrant: a narrative review. *Neurol Ther*. 2025;14(4):1157–1166. <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00724-y>.
 13. Harasta A.E., Power J.M., von Jonquieres G. et al. Septal GLP-1 receptor activation suppresses cocaine reward. *Addiction Biology*. 2015;20(2):343–355. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.47>.
 14. Graham D.L., Erreger K., Galli A., Stanwood G.D. GLP-1 analog attenuates cocaine reward by modulating dopamine transporter function. *Mol Psychiatry*. 2013;18(8):961–962. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.141>.
 15. Hernandez N.S., Oleson E.B., España R.A., Schmidt H.D. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the ventral tegmental area attenuates cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(10):2000–2008. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0010-3>.
 16. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А. и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга. *Вопросы наркологии*. 2022;11–12(213):44–66. EDN: SSLSSZ.
 17. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А. и др. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>.
 18. 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. <https://doi.org/10.1134/s0022093022050295>.
 19. Mansur R.B., Di Vincenzo J.D., Badulescu S., Gill H., Tabasum A. et al. Are glucagon-like peptide-1 receptor agonists anticonsummatory drugs? *CNS Spectrums*. 2024;29(6):536–541. <https://doi.org/10.1017/S109285292400244X>.
 20. Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide hormones and novel receptor agonists protect synapses in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:955258. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.955258>.
 21. Taday N., Flatt P.R., Irwin N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):526–541. <https://doi.org/10.1111/bph.15485>.
 22. Хлебникова Н.Н., Ширенова С.Д., Крупина Н.А. Неонатальное действие ингибитора дипептидилпептидазы IV дипротина А приводит к формированию гиперактивного фенотипа и длительному повышению агрессивности у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(4):4–16. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.4-16>.
 23. Volkow N.D., Xu R. GLP-1R agonist medications for addiction treatment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2025;120(2):198–200. <https://doi.org/10.1111/add.16626>.
 24. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G., Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):625–641. <https://doi.org/10.1111/bph.15677>.
 25. Hernandez N.S., Weir V.R., Ragnini K., Merkel R., Zhang Y. et al. GLP-1 receptor signaling in the laterodorsal tegmental nucleus attenuates cocaine seeking by activating GABAergic circuits that project to the VTA. *Mol Psychiatry*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00957-3>.
 26. Angarita G.A., Matuskey D., Pittman B., Costeines J.L., Potenza M.N. et al. Testing the effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide on cocaine self-administration and subjective responses in humans with cocaine use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2021;221:108614. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108614>.
 27. Chaves Filho A.J.M., Cunha N.L., de Souza A.G., Soares M.V. R., Jucá P.M. et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses mania-like alterations and memory deficits induced by D-amphetamine and augments lithium effects in mice: relevance for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109872. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109872>.

REFERENCES

1. Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R. et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):591–604. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.185>.



2. Brewer J.A., Potenza M.N. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):63–75. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.043>.
3. Fineberg N.A., Chamberlain S.R., Goudriaan A.E. et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums.* 2014;19(1):69–89. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000801>.
4. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Reduction of compulsive overeating in rats induced by maternal deprivation in early ontogenesis using a new ghrelin receptor antagonist, Agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):255–262. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF562841>.
5. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. The involvement of ghrelin in mechanisms of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Russian Journal of Physiology (I.M. Sechenov).* 2023;109(8):1080–1093. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S086981392308006X>.
6. Lizunov A.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. The role of Bdnf, Ntrk2 and Pi3k in the mechanisms of compulsive overeating after psychogenic stress exposure in ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2024;22(2):179–189. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF625676>.
7. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sizov V.V. et al. Social isolation induces addictive behavior and increased dopamine release in the nucleus accumbens in response to stimulation of the positive reinforcing zone. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2025;55(1):211–221. <https://doi.org/10.1007/s11055-025-01772-5>.
8. Karavaeva T.A., Fomicheva M.V. Psychogenic overeating: problems of classification, diagnosis, approaches to Psychotherapy (literature review). *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev.* 2022;56(2):21–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34>. EDN: RMSGNP.
9. Zheng Z., Zong Y., Ma Y., Tian Y., Pang Y. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>.
10. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* 2021;46:101090. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101090>.
11. Krashes M. Glucagon-like peptide-1 receptor. *Curr Biol.* 2024;34(23):R1163–R1164. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.10.039>.
12. West J., Li M., Wong S., Le G.H., Teopiz K.M. et al. Are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists central nervous system (CNS) penetrant: a narrative review. *Neurol Ther.* 2025;14(4):1157–1166. <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00724-y>.
13. Harasta A.E., Power J.M., von Jonquieres G. et al. Septal GLP-1 receptor activation suppresses cocaine reward. *Addiction Biology.* 2015;20(2):343–355. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.47>.
14. Graham D.L., Erreger K., Galli A., Stanwood G.D. GLP-1 analog attenuates cocaine reward by modulating dopamine transporter function. *Mol Psychiatry.* 2013;18(8):961–962. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.141>.
15. Hernandez N.S., Oleson E.B., España R.A., Schmidt H.D. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the ventral tegmental area attenuates cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(10):2000–2008. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0010-3>.
16. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis demonstrate elements of gambling addiction in animals, increasing GHSR1A expression in brain structures. *Questions of Narcology.* 2022;11–12(213):44–66. (In Russ.). EDN: SSLSSZ.
17. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A. et al. Increased mRNA expression of ghrelin receptor in the brain structures of rat pups in the model of maternal separation and social isolation. *Pediatrician (Saint Petersburg).* 2023;14(2):49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>.
18. 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. <https://doi.org/10.1134/s0022093022050295>.
19. Mansur R.B., Di Vincenzo J.D., Badulescu S. et al. Are glucagon-like peptide-1 receptor agonists anti-consummatory drugs? *CNS Spectrums.* 2024;29(6):536–541. <https://doi.org/10.1017/S109285292400244X>.
20. Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide hormones and novel receptor agonists protect synapses in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Synaptic Neurosci.* 2022;14:955258. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.955258>.
21. Tanday N., Flatt P.R., Irwin N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands. *Br J Pharmacol.* 2022;179(4):526–541. <https://doi.org/10.1111/bph.15485>.
22. Khlebnikova N.N., Shirenova S.D., Krupina N.A. Neonatal administration of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor Diprotin A leads to the formation of a hyperactive phenotype and prolonged increase in aggressiveness in rats. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2021;65(4):4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.4-16>.
23. Volkow N.D., Xu R. GLP-1R agonist medications for addiction treatment. *Addiction (Abingdon, England).* 2025;120(2):198–200. <https://doi.org/10.1111/add.16626>.
24. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G., Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol.* 2022;179(4):625–641. <https://doi.org/10.1111/bph.15677>.
25. Hernandez N.S., Weir V.R., Ragnini K. et al. GLP-1 receptor signaling in the laterodorsal tegmental nucleus attenuates cocaine



- seeking by activating GABAergic circuits that project to the VTA. *Mol Psychiatry*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00957>.
26. Angarita G.A., Matuskey D., Pittman B., Costeines J.L., Potenza M.N. et al. Testing the effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide on cocaine self-administration and subjective responses in humans with cocaine use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2021;221:108614. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108614>.
27. Chaves Filho A.J.M., Cunha N.L., de Souza A.G., Soares M.V.-R., Jucá P.M. et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses mania-like alterations and memory deficits induced by D-amphetamine and augments lithium effects in mice: relevance for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109872. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109872>.

Об авторах

Николай Сергеевич Деданишвили — аспирант, кафедра биологической химии. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

* **Сарнг Саналович Пюрвеев** — к.м.н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 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

Андрей Андреевич Лебедев — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова.

E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204

Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; SPIN: 1985-4025

Анна Валентиновна Васильева — ассистент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2356-1552>; SPIN: 5333-0144

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-4570-8056>; SPIN: 3168-2170

Петр Дмитриевич Шабанов — д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

Nikolay S. Dedanishvili — Graduate Student, Department of Biological Chemistry. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

* **Sarnng S. Pyurveev** — Cand. Sci. (Med.), Junior Research, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Andrei A. Lebedev — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204

Andrey G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; SPIN: 1985-4025

Anna V. Vasilieva — Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2356-1552>; SPIN: 5333-0144

Mariya A. Pahomova — Senior Researcher, Research Center. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-4570-8056>; SPIN: 3168-2170

Petr D. Shabanov — Dr. Sci. (Med.), Professor and Head, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov. E-mail: pdshabanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN: 8974-7477