



Оригинальная статья

УДК 612.821

© CC BY 4.0

Участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс

София Александровна Шамаева¹, Диана Руслановна Садыкова², Элина Борисовна Орлова², Алина Дмитриевна Сергеева², Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Наталья Дмитриевна Надбитова¹

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

Для цитирования: Шамаева С.А., Садыкова Д.Р., Орлова Э.Б., Сергеева А.Д., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. Участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):48–58.

Поступила: 22.12.2025

Одобрена: 04.02.2026

Принята к печати: 29.03.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Игровая зависимость, особенно ее обсессивно-компульсивный подтип, часто сопутствует тревожным расстройствам. **Цель исследования** – оценить роль орексиновой системы мозга в развитии компульсивного поведения, моделирующего компонент зависимости, при остром и хроническом стрессах. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 64 самцах крыс линии Вистар. Хронический стресс моделировали путем социального изолирования, острый – создавая угрозу жизни (наблюдение гибели сородича). Компульсивное поведение оценивали с помощью теста закапывания шариков. Животным вводили интраназально селективные антагонисты орексиновых рецепторов – SB-408124 (OX1R) или TCS-OX2-29 (OX2R) в течение 7 дней. **Результаты.** Оба стресса значительно усиливали проявления компульсий. При хроническом стрессе блокада OX2R-рецепторов (TCS-OX2-29) существенно снижала уровень компульсивных действий, в то время как оба антагониста уменьшали показатели до уровня контрольной группы после острого стресса. **Обсуждение.** Таким образом, орексиновая система, в основном через OX2R, вовлечена в патогенез стресс-индуцированного компульсивного поведения. **Выводы.** Интраназальные антагонисты орексиновых рецепторов могут служить перспективной основой для разработки средств коррекции стресс-зависимых расстройств обсессивно-компульсивного спектра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: игровая зависимость, орексин, SB-408124, TCS-OX2-29, тест закапывания шариков, социальная изоляция, витальный стресс, компульсивное поведение, аддитивные расстройства

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России 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».

Автор для корреспонденции: София Александровна Шамаева. E-mail: shamaevasofy@gmail.com

© Коллектив авторов, 2026



Original articles

The involvement of the orexin system in the obsessive-compulsive subtype of gaming behavior in acute and chronic stress in rats

Sofia A. Shamaeva¹, Diana R. Sadykova², Elina B. Orlova², Alina D. Sergeeva², Sarng S. Purveev^{1,2}, Natalia D. Nadbitova¹

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

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

For citation: Shamaeva S.A., Sadykova D.R., Orlova E.B., Sergeeva A.D., Purveev S.S., Nadbitova N.D. The involvement of the orexin system in the obsessive-compulsive subtype of gaming behavior in acute and chronic stress in rats. *Pediatric and Adult Pharmacology: from Science to Clinical Practice*. 2026;1(1):48–58. (In Russ.).

Received: 22.12.2025

Revised: 04.02.2026

Accepted: 29.03.2026

Abstract. Introduction. Game addiction, particularly its obsessive-compulsive subtype, often co-occurs with anxiety disorders. The aim of the study was to evaluate the role of the brain's orexin system in the development of compulsive behavior modeling a component of addiction under acute and chronic stress. **Materials and methods.** Experiments were conducted on 64 male Wistar rats. Chronic stress was modeled through social isolation, while acute stress involved a life threat (observation of a conspecific's death). Compulsive behavior was assessed using a ball-digging test. **Results.** Animals received intranasal administration of selective orexin receptor antagonists: SB-408124 (OX1R) or TCS-OX2-29 (OX2R), over a period of 7 days. Both types of stress significantly increased compulsive activity. Under chronic stress, blockade of OX2R receptors (TCS-OX2-29) markedly reduced the level of compulsive actions, while both antagonists decreased the scores to the control group level after acute stress. **Discussion.** Thus, the orexin system, primarily through OX2R, is involved in the pathogenesis of stress-induced compulsive behavior. **Conclusion.** Intranasal orexin receptor antagonists may serve as a promising basis for developing interventions for stress-dependent obsessive-compulsive spectrum disorders.

KEYWORDS: gambling addiction, orexin, SB-408124, TCS-OX2-29, marble test, social isolation, vital stress, compulsive behavior, addictive disorders

Funding. This research was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia FGWG-2025-0020, titled "Search for molecular targets for pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders aimed at creating new pharmacologically active substances acting on central nervous system (CNS) receptors."

Corresponding author: Sofia A. Shamaeva. E-mail: shamaevasofy@gmail.com

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Игровая зависимость — это одна из форм нехимических зависимостей (таких как пищевая зависимость, интернет-зависимость, шопоголизм), основанная на компульсивном стремлении к получению сильного подкрепления [1]. В DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания) и МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра) игровая зависимость описана наряду с расстройствами употребления психоактивных веществ¹ [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2024 г., пристрастием к азартным играм страдает 1,2% взрослого населения мира [3]. В России же официальная статистика еще формируется, но, по независимым данным, только в Москве насчитывается около 2 млн активных игроков, а около 10% всех попробовавших азартные игры демонстрируют признаки патологической зависимости².

Проблема пристрастия к азартным играм имеет не только экономическую составляющую, но и моральные аспекты: так, поведение каждого, кто страдает серьезной формой игровой зависимости, наносит ущерб в среднем еще шести людям (как правило, не играющим), а по данным проведенного в Швеции исследования, игровая зависимость увеличивает риск самоубийства в 15 раз [4].

Игровая зависимость — гетерогенное расстройство и согласно классификации, предложенной I. Iancu и соавт. в 2008 г., включает три подтипа, такие как «импульсивный», «обсессивно-компульсивный» и «аддиктивный» [5]. Обсессивно-компульсивный подтип зависимости наиболее характерен для женщин зрелого возраста, не злоупотребляющих психоактивными веществами. Симптомы зависимости в этом подтипе появляются достаточно поздно в качестве реакции на кризисные состояния, например при разводе или в ответ на «синдром пустого гнезда». В таком случае начало азартных игр у женщин является способом борьбы с депрессивным состоянием [6].

¹ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th revision (ICD-11): online version. World Health Organization. URL: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru> (дата обращения: 08.12.2025).

² Эксперты назвали самые частые психические расстройства у россиян. ТАСС. 2025. 15 июля. URL: <https://tass.ru/obschestvo/22314127> (дата обращения: 08.12.2025).

Также игровая зависимость нередко сопровождается аффективными и тревожными расстройствами, в первую очередь обсессивно-компульсивным.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) интерпретируют как тревожное состояние, характеризующееся возникновением навязчивых мыслей (обсессии), которые приводят к компульсивному поведению, направленному на снижение тревоги [7]. Важный компонент в патофизиологии тревоги и стресс-ответа — орексиновая система. Нейроанатомические и физиологические исследования демонстрируют наличие тесной связи между орексиновыми нейронами латерального гипоталамуса и системой кортиколиберина (corticotropin-releasing hormone, CRH). Так, CRH-иммунореактивные терминалы образуют прямые контакты с орексиновыми нейронами, которые, в свою очередь, экспрессируют рецепторы CRH-R1/R2. Применение CRH деполяризует мембраны орексиновых нейронов, а этот эффект блокируется антагонистом астрессина, что подтверждает прямую функциональную связь между этими системами [8].

Нейропептиды орексин А и В (гипокретин 1 и 2), открытые в 1998 г. двумя группами исследователей, изначально были охарактеризованы как регуляторы аппетита [9]. Однако дальнейшие исследования показали влияние орексиновой системы на формирование циклов сна и бодрствования (одна из основных функций) [10], а впоследствии — на координацию эмоций, работу системы вознаграждения и поддержание энергетического гомеостаза [11, 12].

Орексины А и В образуются в результате расщепления белка-предшественника, препроорексина (прерогипокретина), из которого выделяется более короткий полипептид — проорексин [13]. В головном мозге обнаружены рецепторы к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Действие орексинов опосредуется двумя метаботропными рецепторами, связанными с G-белками: первый тип (OX1R) избирательно связывается только с орексином А, в то время как второй тип (OX2R) обладает неселективностью и связывается с обоими орексинами. Рецептор орексина А взаимодействует исключительно с подклассом Gq гетеротримерных G-белков, а рецептор орексина В — с подклассом Gi/Go и/или Gq [13, 14].

Орексины А и В синтезируются в латеральном гипоталамусе: OX1R участвует в реакциях эмоционального поведения и реакциях избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный су-



точный ритм [15]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [16]. Мишени действия орексина в головном мозге — гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [16, 17].

Экспрессия орексина напрямую регулируется уровнем глюкокортикоидов. Адреналэктомия приводит к 50% снижению экспрессии пре-проорексиновой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в латеральном гипоталамусе, а введение дексаметазона восстанавливает ее до нормального уровня [18]. Функциональная значимость этой системы в стрессе подтверждается экспериментами: внутрижелудочковое введение орексина дозозависимо повышает уровень кортикостерона, а различные стрессорные воздействия (иммобилизация, холод) увеличивают экспрессию орексиновой мРНК у грызунов [19]. Учитывая тесное взаимодействие орексина с CRH и нейропептидом Y, предполагают, что он играет ключевую роль в интеграции стрессорного ответа и пищевого поведения.

Помимо реакции на стресс, орексиновая система вовлечена в механизмы подкрепления и патогенез аддикций. Она активируется при хронической наркотической интоксикации, что делает ее перспективной мишенью для терапии аддиктивного поведения в принципе [11, 20]. Таким образом, орексинергическая система, находясь на пересечении путей регуляции стресса, тревоги и подкрепления, представляет собой важный нейробиологический субстрат таких расстройств, как ОКР и зависимость.

Современными методами лечения игровой зависимости и ОКР являются долгосрочная когнитивно-поведенческая терапия и патогенетическая фармакотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, иногда в сочетании с антипсихотиками [21]. Однако существующие терапевтические подходы к коррекции игровой зависимости далеко не всегда приводят к существенному результату, что обуславливает актуальность поиска новых лечебных подходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить участие орексиновой системы в обсессивно-компульсивном подтипе игрового поведения при остром и хроническом стрессе у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных

В работе использовано 64 половозрелые крысы — самцы линии Вистар массой 200–250 г, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках в условиях инвертированного света 08:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C при свободном доступе к воде и пище. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника проходили двухнедельный карантин в соответствующем блоке вивария. Все животные были разделены на 8 экспериментальных групп по 8 особей в каждой:

- 1) интактные животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям;
- 2) интактные животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции;
- 3) активный контроль, выращенный в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие 0,9% раствор NaCl по 20 мкл интраназально;
- 4) животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие OX1R SB-408124 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 5) животные, выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, получавшие TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 6) активный контроль, животные после острого витального воздействия, получавшие 0,9% раствор NaCl по 20 мкл интраназально;
- 7) животные после острого витального воздействия, получавшие OX1R SB-408124 (20 мкг/20 мкл) интраназально;
- 8) животные после острого витального воздействия, получавшие TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально.

Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции

Социальная изоляция в онтогенезе может изменять психоэмоциональный статус животных



и вызывать нарушения в нейромедиаторных системах мозга при становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций взрослого организма [22]. Пометы крыс отсаживали от матерей на 21-й день жизни в индивидуальные пластмассовые клетки размером 40×30×25 см. С 93-го дня жизни крыс брали в основной эксперимент.

В эксперименте по оценке стереотипного поведения у крыс, выросших в социальной изоляции, интактная группа так же выросла в условиях социальной изоляции, но не подвергалась никаким другим воздействиям.

Метод моделирования психической травмы

Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ-10). Психическую травму моделировали стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [23]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 20–22 животных помещали в террариум (размеры 1,2×0,7×1 м) к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. После этого крыс забирали из террариума и тестировали через 7 дней после психотравмирующего воздействия [24]. Первое введение препаратов осуществляли через 2 ч после действия стрессогена, препараты вводили 7 последовательных дней.

Тест закапывания шариков (marble test)

Этот тест предложен как модель ОКР, связанного с навязчивыми идеями и действиями [25]. В клетку размером 20×25×17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 [26, 27].

Фармакологические препараты

1. Селективный антагонист OX1R SB-408124 (N-(6,8-Difluoro-2-methyl-4-quinoliny)-N'-[4-(di-

methylamino)phenyl]urea), разведенный в 1 мг/мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили интраназально в дозе 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрию).

2. Селективный антагонист TCS-OX2-29 [(2S)-1-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-isoquinoliny)-3,3-dimethyl-2-[(4-pyridinylmethyl)amino]-1-butanonehydrochloride], разведенный в 1 мг/мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили интраназально в дозе 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрию).

В качестве контроля использовали введение 0,9% раствора NaCl (изотонического раствора натрия хлорида) в эквивалентных объемах.

Статистическая обработка

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение GraphPad Prism v8. Все данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число закопанных шариков в группе интактных животных без стрессорных воздействий составило 7,0±0,8. При выращивании крыс в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции число закапываемых шариков в группе интактных животных увеличивалось до 9,4±0,8. В группе активного контроля (введение 0,9% раствора NaCl) число закопанных шариков составило 9,6±0,8. При введении OX1R SB-408124 количество закопанных шариков равнялось 10,4±0,7, а при введении TCS-OX2-29 достоверно снижалось до 4,9±0,9 ($p \leq 0,001$) (рис. 1).

После предъявления витального стрессорного воздействия число закопанных шариков в группе активного контроля (введение 0,9% раствора NaCl) достоверно увеличивалось до 13,2±2,4 ($p \leq 0,05$). При введении OX1R SB-408124 количество закопанных шариков снижалось до уровня показателей интактной группы без стрессорного воздействия — 7,9±1,2 ($p \leq 0,05$). При введении TCS-OX2-29 (20 мкг/20 мкл) интраназально количество закопанных шариков уменьшалось до уровня показателей интактной группы — 7,5±0,8 ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

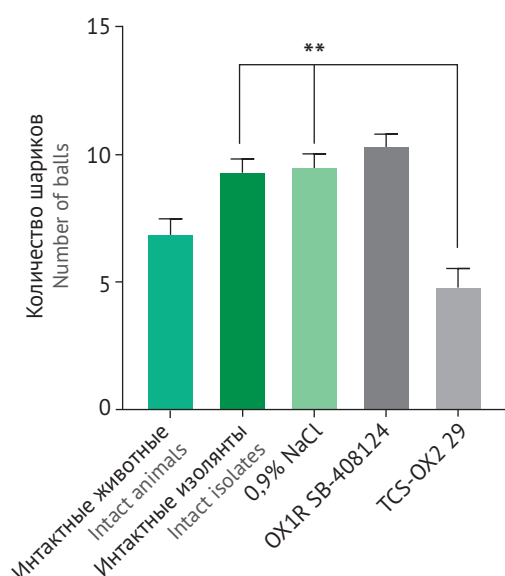


Рис. 1. Исследование влияния орексиновой системы на компульсивное поведение в тесте закапывания шариков у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. ** $p \leq 0,001$ по сравнению с интактным контролем и с изотоническим раствором натрия хлорида

Fig. 1. Study of the effect of the orexin system on compulsive behavior in the marble test in rats raised in conditions of social isolation. ** $p \leq 0,001$ compared with control and with isotonic sodium chloride solution

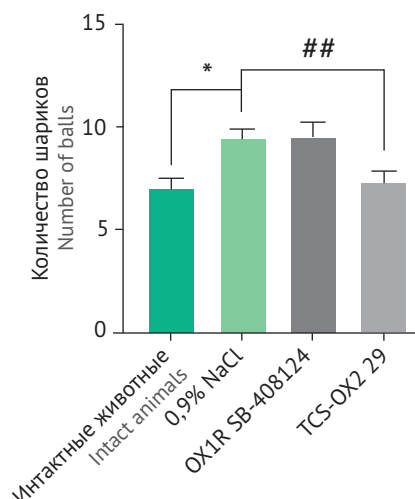


Рис. 2. Исследование влияния орексиновой системы на компульсивное поведение в тесте закапывания шариков после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем; # $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса)

Fig. 2. Study of the effect of the orexin system on compulsive behavior in the marble test after presentation of vital stress in rats. * $p \leq 0,05$ compared with the intact control; # $p \leq 0,05$ compared with the active control (7 days 0.9% NaCl solution after stress)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что система орексина головного мозга включается в регуляцию обсессивно-компульсивного компонента игрового поведения.

У животных, выращенных в условиях социальной изоляции (хронический стресс), введение селективного антагониста TCS-OX2-29 значительно снижало количество закопанных шариков, в то время как введение селективного антагониста OX1R SB-408124 не приводило к достоверным изменениям в количестве закопанных шариков.

После острого стрессорного воздействия (предъявления крысам питона) количество закапываемых шариков достоверно увеличивалось, что говорит об активации компульсивного компонента игрового поведения. После 7-дневного курса интраназального введения OX1R SB-408124 число закопанных шариков снижалось по сравнению с активным контролем после стрессорного воздействия. В то же время курсовое интра-

назальное введение селективного антагониста OX1R SB-408124 также вызывало уменьшение количества закопанных шариков по сравнению с активным контролем после стрессорного воздействия. Исходя из этого можно сделать вывод, что курсовое введение селективных антагонистов, как OX1R SB-408124, так и TCS-OX2-29, компенсирует стрессорное воздействие, снижая количество закопанных шариков до исходных значений.

В данном исследовании закапывание шариков позволяет оценить проявления компульсивного поведения у крыс. Тест «закапывание шариков» традиционно применяют для исследования выраженности компульсивного поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [27–29]. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [28]. ОКР рассматривают как состояние, характери-



зуемое появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессий), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсиями), направленным на снижение уровня тревоги [7]. Основу фармакологического лечения этого расстройства составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [7, 29, 30]. Эти лекарства различаются по спектру действия и терапевтическим эффектам, а также вызывают значительное число нежелательных побочных реакций. В связи с этим актуальным остается поиск новых эффективных терапевтических средств для лечения ОКР, особенно таких, которые могли бы проявлять антикомпульсивную активность в экспериментальных моделях. Эффекты орексина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс мало изучены. Используемые препараты OX1R SB-408124 и TCS-OX2-29 обладают рядом преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, но и значительно снизить возможные токсические эффекты.

Компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [31], в том числе пищевой [32].

В ранее проведенном исследовании нами было показано, что антагонист OXAR рецепторов орексина A OX1R SB-408124 при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия оказывает анксиолитическое действие и восстанавливает коммуникативную активность животных [33]. Это выражалось в изменении параметров поведения в батарее поведенческих тестов. В «приподнятом крестообразном лабиринте» OX1R SB-408124 у стрессированных крыс проявлял анксиолитические свойства, увеличивая время нахождения в светлом рукаве. В тесте открытого поля OX1R SB-408124 значимо не влиял на двигательную и эмоционально-исследовательскую активность животных. В то же время возросло число обнюхиваний и до уровня контроля снизилось число заглядываний в норки по сравнению со стрессированными крысами, получавшими 7 дней 0,9% раствор NaCl после стрессорного воздействия. В тесте «чужак-резидент» у стрессированных животных OX1R

SB-408124 восстанавливал подавленную коммуникативную активность [33].

При интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия OX1R SB-408124 также оказывает анксиолитическое действие и активизирует зоосоциальную коммуникативную активность животных вследствие переживания гибели партнера [33].

В нашей работе также отмечено, что при введении антагониста орексина OX1R SB-408124 уменьшается число закопанных шариков в сравнении с группой животных, которым интраназально в течение 7 дней вводили 0,9% раствор NaCl после предъявления витального стрессорного воздействия. Таким образом, снижение тревожности при курсовом введении OX1R SB-408124 сопровождается уменьшением числа закопанных шариков, при этом растормаживается коммуникативная активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орексиновая система является важным компонентом реакции на острые и хронические виды стресса, которая опосредуется, по-видимому, через систему CRH головного мозга. Антагонисты рецепторов орексина могут потенциально рассматриваться как корректоры вызванных стрессом тревожных расстройств обсессивно-компульсивного характера. Также их можно считать корректорами эмоционального поведения, мотивационных девиаций и нарушений когнитивной сферы. Интраназальное введение антагонистов рецепторов орексина в клинической практике позволит применять малые дозы веществ и благодаря этому снижать их возможные токсические эффекты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Шамаева, Д.Р. Садыкова, Э.Б. Орлова, А.Д. Сергеева — проведение экспериментальной части, анализ данных, написание статьи; С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова — анализ данных, разработка общей концепции исследования.

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 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях). Дизайн исследования, протоколы каждого экспериментального наблюдения, выбор фармакологических субстанций и индивидуальные карты наблюдения за лабораторным животным, а также метод эвтаназии одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЭМ.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. S.A. Shamaeva, D.R. Sadykova, E.B. Orlova, A.D. Sergeeva performed the experimental work, analyzed the data, and wrote the manuscript; S.S. Pyuveev and N.D. Nadbitova analyzed the data and developed the overall research concept.

All authors significantly contributed to the development of the research concept, execution of the study, and preparation of the manuscript. They have read and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest, either financial or non-financial, related to this publication.

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). The overall study design, protocols for each experimental observation, selection of pharmacological substances, individual monitoring forms for laboratory animals, as well as the euthanasia method, were approved by the local ethical committee of the Institute of Experimental Medicine.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А.Ю., Солдаткин В.А. Интернет-зависимость: клиничко-диагностические маркеры и подходы к терапии. М.: Русайнс; 2024. URL: <https://book.ru/book/953632> (дата обращения: 08.12.2025).
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR): official website. American Psychiatric Association. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (дата обращения: 08.12.2025).
- H2 Gambling Capital. Global Gambling Industry Generates \$536bn in 2023 with H2 Expecting 7% Growth Expected in 2024. URL: <https://h2gc.com/news/general/global-gambling-industry-generates-536bn-in-2023-with-7-growth-expected-in-2024> (дата обращения: 08.12.2025).
- Karlsson A., Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: A longitudinal nationwide register study. *Journal of behavioral addictions*. 2018;7(4):1091–1099. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.112>.
- Iancu I., Lowengrub K., Dombinsky Y. et al. Pathological gambling: An update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2008;22(2):123–138. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822020-00004>.
- Blanco C., Hasin D.S., Petry N. et al. Sex differences in subclinical and DSM-IV pathological gambling: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2006;36(7):943–953. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007410>.
- Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2014;348:g2183. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2183>.
- Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(50):11439–11448. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004>.
- Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: From an orphan GPCR to integrative physiology. *Regulatory Peptides*. 2005;126(1-2):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.08.018>.
- Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(23):9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>.
- Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiology and Behavior*. 2008;93(4-5):947–951. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.016>.
- Beuckmann C.T., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80(6):329–342. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0322-x>.
- Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:27–55. https://doi.org/10.1007/400_2007_047.
- Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрхимия цикла «бодрствование–сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011.
- De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:234–248. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3>.



16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.010>.
17. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Влияние анторекса, нового антагониста рецепторов орексина, на компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(1):67–73. <https://doi.org/10.17816/RCF22167-73>.
18. Stricker-Krongrad A., Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;296(1):129–133. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00857-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00857-7).
19. Ida T., Nakahara K., Murakami T., Hanada R., Nakazato M., Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(1):318–323. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2418>.
20. Tissen I.Y., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P. et al. P1.G.061 orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):269–270. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30300-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30300-0).
21. Петелин Д., Аведисова А., Зайцев О. и др. Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством: фокус на новые данные. *Современная Терапия Психических Расстройств*. 2025;(3):63–71. <https://doi.org/10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g>.
22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс. *Медицинский академический журнал*. 2005;5(3):59–67. EDN: VLHVOZ.
23. Kayaba Y., Nakamura A., Kasuya Y. et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol*. 2003;285(3):581–593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2002>.
24. Цикун С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г. и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(5):575–578. EDN: HTPYLD.
25. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011;97(2):180–188. EDN: NUWRTX.
26. Kalinina T., Kudryashova N., Naplekova P., Kudrin V.S. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24:288. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70455-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70455-9).
27. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A. et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *Journal of Neuroscience Research*. 2013;91(12):1628–1638. <https://doi.org/10.1002/jnr.23286>.
28. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д. и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):46–52. EDN: WWUKGT. <https://doi.org/10.17816/RCF14346-52>.
29. Declodt E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:233–242. <https://doi.org/10.2147/NDT.S3149>.
30. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(S 01):S32–S41. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216356>.
31. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс. *Вопросы наркологии*. 2020;4(187):24–44. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge eating disorder. *J Nutr*. 2005;135(5):1326–1330. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1326>.
33. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Возможное участие OX1R рецепторов орексина А в компульсивном поведении и поддержании уровня тревожности после витального стресса у крыс. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(1):10–18.

REFERENCES

1. Egorov A.Yu., Soldatkin V.A. Internet addiction: clinical and diagnostic markers and approaches to therapy. Moscow: Russains; 2024. (In Russ.). URL: <https://book.ru/book/953632> (accessed: 08.12.2025).
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR): official website. American Psychiatric Association. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (accessed: 08.12.2025).
3. H2 Gambling Capital. Global Gambling Industry Generates \$536bn in 2023 with H2 Expecting 7% Growth Expected in 2024. URL: <https://h2gc.com/news/general/global-gambling-industry-generates-536bn-in-2023-with-7-growth-expected-in-2024> (accessed: 08.12.2025).
4. Karlsson A., Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: A longitudinal nationwide register study. *Journal of Behavioral Addictions*. 2018;7(4):1091–1099. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.112>.



5. Iancu I., Lowengrub K., Dombinsky Y. et al. Pathological gambling: An update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2008;22(2):123–138. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822020-00004>.
6. Blanco C., Hasin D.S., Petry N. et al. Sex differences in sub-clinical and DSM-IV pathological gambling: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2006;36(7):943–953. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007410>.
7. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2014;348:g2183. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2183>.
8. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(50):11439–11448. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004>.
9. Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: From an orphan GPCR to integrative physiology. *Regulatory Peptides*. 2005;126(1-2):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.08.018>.
10. Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of Neuroscience*. 1998;18(23):9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>.
11. Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiology and Behavior*. 2008;93(4-5):947–951. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.016>.
12. Beuckmann C.T., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2002;80(6):329–342. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0322-x>.
13. Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:27–55. https://doi.org/10.1007/400_2007_047.
14. Kovalson V.M. Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of the “wakefulness-sleep” cycle. Moscow: BINOM. Laboratoriyaznaniy; 2011. (In Russ.).
15. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:234–248. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3>.
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.010>.
17. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Effect of Antorex, a new orexin receptor antagonist, on compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF22167-73>.
18. Stricker-Krongrad A., Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;296(1):129–133. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00857-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00857-7).
19. Ida T., Nakahara K., Murakami T., Hanada R., Nakazato M., Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(1):318–323. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2418>.
20. Tissen I.Y., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P. et al. P1.G.061 orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):269–270. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(15\)30300-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(15)30300-0).
21. Petelin D., Avedisova A., Zaitsev O. et al. Management of patients with obsessive-compulsive disorder: focus on new data. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2025;3:63–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g>.
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovsky V.V., Streltsov V.F. Behavioral effects of corticotropin-releasing hormone and its analogues administered into the cerebral ventricles of rats. *Medical Academic Journal*. 2005;5(3):59–67. (In Russ.). EDN: VLHVOZ.
23. Kayaba Y., Nakamura A., Kasuya Y. et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *American Journal of Physiology. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(3):581–593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2002>.
24. Tsikunov S.G., Klyueva N.N., Kusov A.G. et al. Changes in the lipid spectrum of blood serum and liver of rats caused by severe psychogenic trauma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;141(5):575–578. (In Russ.). EDN: HTPYLD.
25. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Inhibition of self-stimulation of the lateral hypothalamus by opiates and opioids administered into the central nucleus of the amygdala in rats. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*. 2011;97(2):180–188. (In Russ.). EDN: NUWRXT.
26. Kalinina T., Kudryashova N., Naplekova P., Kudrin V.S. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24:288. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70455-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70455-9).
27. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A. et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *Journal of Neuroscience Research*. 2013;91(12):1628–1638. <https://doi.org/10.1002/jnr.23286>.
28. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yakushina N.D. et al. The effect of phenamine on the behavioral components of obsessive-compulsive and addictive gambling behavior in the marble burying test in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):46–52. (In Russ.). EDN: WWUKGT. <https://doi.org/10.17816/RCF14346-52>.



29. Decloedt E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:233–242. <https://doi.org/10.2147/NDT.S3149>.
30. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(S 01):S32–S41. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216356>.
31. Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Drug addiction issues*. 2020;4(187):24–44. (In Russ.). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge eating disorder. *J Nutr*. 2005; 135(5):1326–1330. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1326>.
33. Yakushina N.D., Tissen I.Y., Lebedev A.A. et al. Possible involvement of OX1R orexin A receptors in compulsive behavior and maintenance of anxiety levels after vital stress in rats. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(1):10–18. (In Russ.).

Об авторах

*** София Александровна Шамаева** — младший научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова. E-mail: shamaevasofy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0584-4386>; SPIN: 7778-5746

Диана Руслановна Садыкова — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: diana.sadykova.08@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7224-5185>; SPIN: 9117-2353

Элина Борисовна Орлова — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: elina.orlova.b@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1115-6367>

Алина Дмитриевна Сергеева — студент 4-го курса, Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-0490-9516>

Сарнг Саналович Пюрвеев — к.м.н., научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; доцент, кафедра 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

Наталья Дмитриевна Надбитова — к.м.н., старший научный сотрудник, отдел фармакологии им. С.В. Аничкова. E-mail: natali_805@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2957-226X>; SPIN: 4153-1270

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author

Authors' info

*** Sofia A. Shamaeva** — Junior Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology. E-mail: shamaevasofy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0584-4386>; SPIN: 7778-5746

Diana R. Sadykova — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: diana.sadykova.08@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7224-5185>; SPIN: 9117-2353

Elina B. Orlova — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: elina.orlova.b@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1115-6367>

Alina D. Sergeeva — 4th year Student, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: alinad.sergeyeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-0490-9516>

Sarng S. Pyurveev — Cand. Sci. (Med.), Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, 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

Natalia D. Nadbitova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, S.V. Anichkov Department of Pharmacology. E-mail: natali_805@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2957-226X>; SPIN: 4153-1270