

# Антиаддиктивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией

Н.С. Деданишвили<sup>1</sup>, С.С. Пюрвеев<sup>1, 2</sup>, А.А. Лебедев<sup>2</sup>,  
А.Г. Васильев<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>, Д.А. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Инкретиновая система (GLP-1 и GIP) играет ключевую роль в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения. Современные исследования показывают, что агонисты инкретиновых рецепторов способны опосредованно изменять не только метаболические процессы, но и нейрональные механизмы вознаграждения, что открывает перспективы их применения при нарушениях импульсивного и аддиктивного поведения.

**Цель исследования** — оценить влияние двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида на показатели оперантной и пищевой активности у крыс в тесте самостимуляции мозга.

**Материалы и методы.** В эксперименте использованы 24 самца крыс линии Вистар. Препарат вводили подкожно (s.c.) в дозах 0,05; 0,10 и 0,30 мг/кг один раз в сутки в течение 7 дней. Через 1 час после введения проводили тест внутримозговой самостимуляции (ICSS) и тест пищевого поведения (количество съеденных семян за 1 мин). Для статистического анализа применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок тестом Данна ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** После однократного введения тирзепатида различий с контролем не выявлено ( $N=3,5$ ;  $p=0,38$ ). На 3-и сутки наблюдалось достоверное снижение количества нажатий на педаль при дозе 0,30 мг/кг (на ~15–20% ниже контроля;  $N=13,69$ ;  $p < 0,001$ ; Dunn  $p < 0,01$ ) и уменьшение потребления пищи ( $N=9,64$ ;  $p < 0,05$ ; Dunn  $p < 0,05$ ). На 7-е сутки выявлено стойкое дозозависимое снижение как оперантной, так и пищевой активности: ICSS ( $N=13,13$ ;  $p < 0,01$ ) и пищевое поведение ( $N=14,16$ ;  $p < 0,01$ ), достоверные различия при дозах 0,10 и 0,30 мг/кг.

**Вывод.** Повторное введение двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида вызывает выраженное дозо- и время-зависимое снижение мотивационной и пищевой активности у крыс.

**Ключевые слова:** инкретины, тирзепатид, GLP-1, GIP, самостимуляция мозга, система вознаграждения, импульсивное поведение, аддиктивное поведение

## Как цитировать

Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Васильев А.Г., Шабанов П.Д., Лебедев Д.А. Антиаддиктивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией. *Педиатр.* 2025;16(5):44–55. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.

# Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in a model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation

Nikolay S. Dedanishvili<sup>1</sup>, Sarng S. Pyurveev<sup>1, 2</sup>, Andrey A. Lebedev<sup>2</sup>,  
Andrey G. Vasiliev<sup>1</sup>, Petr D. Shabanov<sup>1</sup>, Dmitry A. Lebedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**Background.** The incretin system (GLP-1 and GIP) plays a key role in the regulation of energy metabolism and feeding behavior. Recent research has demonstrated that incretin receptor agonists can modulate not only metabolic processes but also neuronal mechanisms of reward, highlighting their potential use in managing impulsive and addictive disorders.

**Aim** — to assess the effect of the dual incretin receptor agonist tirzepatide on operant and feeding behavior in rats in the intracranial self-stimulation (ICSS) test.

**Material and methods.** The experiment involved 24 male Wistar rats. Tirzepatide was administered subcutaneously (s.c.) at doses of 0.05, 0.10, and 0.30 mg/kg once daily for 7 days. Behavioral testing was performed 1 hour after injection, including the ICSS test (number of lever presses per minute) and the feeding test (number of seeds eaten per minute). Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc test ( $p < 0.05$ ).

**Results.** A single administration of tirzepatide produced no significant differences compared with control ( $H=3.5$ ;  $p=0.38$ ). On day 3, a significant reduction in lever-pressing was observed at 0.30 mg/kg (approximately 15–20% below control;  $H=13.69$ ;  $p < 0.001$ ; Dunn  $p < 0.01$ ) along with a decrease in food intake ( $H=9.64$ ;  $p < 0.05$ ; Dunn  $p < 0.05$ ). By day 7, a stable dose-dependent suppression of both operant and feeding behavior was recorded (ICSS:  $H=13.13$ ;  $p < 0.01$ ; feeding:  $H=14.16$ ;  $p < 0.01$ ) with significant differences at 0.10 and 0.30 mg/kg.

**Conclusion.** Repeated administration of tirzepatide, a dual incretin receptor agonist, produces a pronounced dose- and time-dependent reduction in motivational and feeding activity in rats.

**Keywords:** incretins, tirzepatide, GLP-1, GIP, brain self-stimulation, reward system, impulsive behavior, addictive behavior

## To cite this article

Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Vasiliev A.G., Shabanov P.D., Lebedev D.A. Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in a model of emotional overeating induced by intracranial self-stimulation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):44–55. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инкретины представляют собой группу гормональных пептидов желудочно-кишечного тракта, выделяемых в ответ на прием пищи и усиливающих глюкозозависимую секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [1]. Основными представителями инкретиновой системы являются глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), синтезируемые соответственно энтероэндокринными L- и K-клетками тонкой кишки [2]. После секреции в кровоток инкретины обеспечивают тонкую регуляцию энергетического и углеводного обмена, координируя взаимодействие между желудочно-кишечным трактом, поджелудочной железой, центральной нервной системой и периферическими органами-мишенями [3].

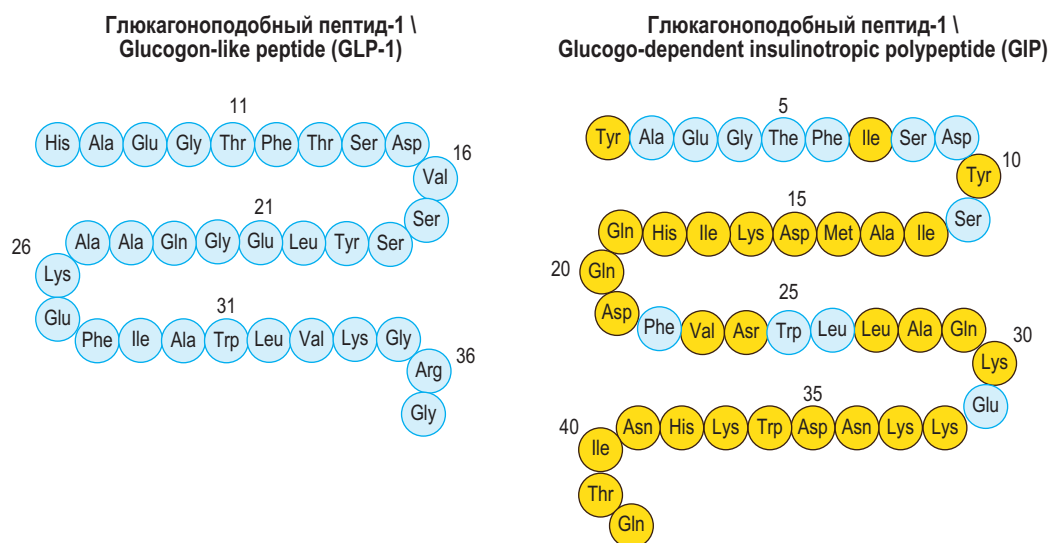
Инкретиновый эффект состоит в усилении выброса инсулина в ответ на пероральное введение глюкозы по сравнению с внутривенным введением при одинаковой концентрации глюкозы в крови. Этот эффект обусловлен совместным действием GLP-1 и GIP (рис. 1), усиливающим секрецию инсулина, подавляющим продукцию глюкагона, что способствует гомеостатическому контролю уровня глюкозы крови [2].

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) образуется путем протеолитического расщепления предшественника *proglucagon* (PPG), экспрессируемого в энтероэндокринных клетках дистального отдела тонкой кишки и поджелудочной железы. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP) кодируется отдельным геном и синтезируется в проксимальном отделе кишечника [2]. Оба пептида относятся к семейству глюкагоноподобных и действуют через специфические рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR): GLP-1R и GIPR (рис. 2) [4].

Активация GLP-1R и GIPR запускает внутриклеточный каскад, включающий повышение уровня цАМФ, активацию протеинкиназы A (PKA) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), что в  $\beta$ -клетках приводит к потенцированию секреции инсулина [5]. Одновременно происходит ингибирование секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками и снижение продукции глюкозы печенью. В результате обеспечивается поддержание постпрандиального гомеостаза глюкозы [5]. Кроме того, GLP-1 оказывает анорексигенное и гастроинтестинальное действие: замедляет опорожнение желудка, снижает моторику кишечника и вызывает чувство насыщения. Эти эффекты лежат в основе терапевтического использования агонистов GLP-1R для снижения массы тела и лечения ожирения [6].

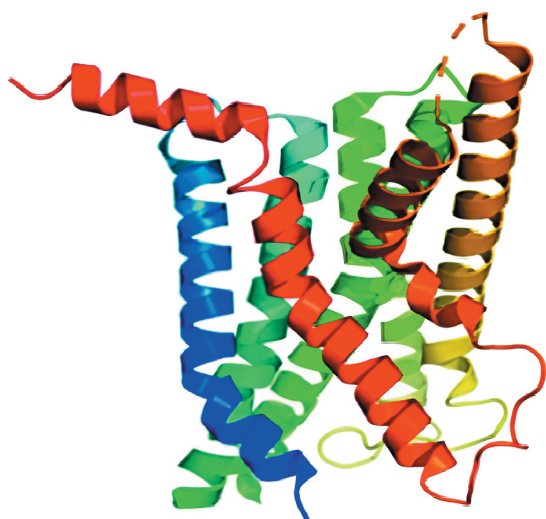
Рецепторы GLP-1 (GLP-1R) и GIP (GIPR) экспрессируются в широком спектре тканей, что отражает системный характер регуляции инкретиновой оси (рис. 2). Периферическая экспрессия GLP-1R обнаружена в островках поджелудочной железы (на  $\beta$ - и  $\delta$ -клетках), в сердце, почках, легких, печени, жировой ткани и желудочно-кишечном тракте. Рецепторы GIP преимущественно экспрессируются в поджелудочной железе, жировой ткани, костной ткани и надпочечниках [3].

Помимо периферических органов, GLP-1R широко представлен в структурах центральной нервной системы, где он обеспечивает связь между метаболическими и нейробиологическими процессами. Высокая плотность рецепторов обнаружена: в ядре одиночного пути (NTS) и дорсальном ядре блуждающего нерва, ключевых центрах интеграции висцеральных сигналов; в структурах, пересекающих гематоэнцефалический барьер, таких как латеральная перегородка, вентральная область покрышки (VTA), прилежащее ядро (NAc), гиппокамп, миндалина и ядро конечной полоски [4, 7].



**Рис. 1.** Структура инкретиновых пептидов: глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP). Показаны аминокислотные последовательности GLP-1 (слева) и GIP (справа), являющихся основными представителями инкретиновой системы, регулирующей секрецию инсулина и энергетический гомеостаз

**Fig. 1.** Structure of incretin peptides: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Amino acid sequences of GLP-1 (left) and GIP (right) are shown, both representing key components of the incretin system that regulates insulin secretion and energy homeostasis



**Рис. 2.** Трехмерная структура рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R). Изображена пространственная организация GLP-1R — мембранного рецептора, относящегося к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Рецептор состоит из семи трансмембранных  $\alpha$ -спиралей, обеспечивающих связывание лиганда (GLP-1) и передачу сигнала внутрь клетки

**Fig. 2.** Three-dimensional structure of the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). Spatial organization of GLP-1R, a G protein-coupled receptor (GPCR) composed of seven transmembrane  $\alpha$ -helices that mediate ligand (GLP-1) binding and intracellular signal transduction

Такое распределение рецепторов указывает на то, что GLP-1 участвует не только в контроле гликемии, но и в регуляции аппетита, пищевой мотивации, вознаграждения, когнитивных функций и стрессовых реакций. В совокупности эффекты инкретинов обеспечивают интеграцию метаболических, поведенческих и когнитивных процессов, что делает инкретиновую систему уникальным звеном между энергетическим обменом и центральной регуляцией поведения [8].

Высокая скорость ферментативной деградации эндогенного GLP-1 под действием дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) и нейтральной эндопептидазы 24.11 ограничивает его биодоступность, вследствие чего лишь незначительная часть циркулирующего пептида достигает структур мозга [8]. Это обстоятельство стимулировало создание устойчивых к разрушению аналогов GLP-1 с пролонгированным действием, таких как эксендин-4, лираглутид, дулаглутид и семаглутид, применяемых подкожно с различной частотой введения. В клинической практике используются также ингибиторы DPP-IV (ситаглиптин, линаглиптин), тогда как антагонист рецепторов GLP-1 эксендин-9-39 применяется преимущественно в экспериментальных исследованиях [9, 10].

В последние годы значительное внимание уделяется роли GLP-1-сигнального пути в регуляции нейробиологических процессов, выходящих за рамки метаболизма, включая формирование зависимого поведения. Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о вовлечении GLP-1-системы в регуляцию

ответов, связанных с приемом алкоголя, что позволило рассматривать ее как потенциальную терапевтическую мишень при расстройствах, связанных с аддиктивным поведением.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — оценить влияние двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида на показатели оперантной и пищевой активности у крыс в тесте самостимуляции мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Выбор животных.** В работе были использованы 24 крысы-самца линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 8–10 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре  $22 \pm 2$  °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

**Операции.** По достижении крыс массы 250 г были выполнены стереотаксические операции. Крыс наркотизировали препаратом Zoletil 100 в дозе 50 мг/кг (тилетамин, золазепам, Virbac, Франция), биполярные электроды из нержавеющей стали толщиной 0,2 мм имплантировали с помощью стереотаксического прибора (Harvard Apparatus, США) с соблюдением правил асептики и антисептики. Электроды вживляли в правую VTA по координатам относительно Bregma: AP=–5,3 мм, L=0,8 мм, H=8,2 мм.

**Исследование реакции самостимуляции.** В камере Скиннера (29,2×30,5×24,1 см) педаль (4,5×2,0 см) находилась на высоте 3,0 см над полом. Камера была подключена к компьютеру через интерфейс и управлялась программным обеспечением (ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»). Каждое нажатие на педаль вызывало подачу пачки прямоугольных импульсов длительностью 500 мс с частотой импульсов 100 Гц и длительностью импульсов 1 мс. Животных обучали по 10 мин ежедневно в течение 5 дней. Во время этих сеансов уровень тока регулировали для обеспечения максимальной скорости нажатия педали у каждого животного без нарушения двигательных функций или судорог. Животных, которые не нажимали на педаль более 50 раз за 10-минутные сеансы, исключали из эксперимента. Остальных животных тестировали в течение 30-минутных сеансов в течение 5 дополнительных дней, чтобы установить стабильную базовую скорость ответа [11].

**Тест конкуренции самостимуляции и пищевого поведения.** После того, как были установлены стабильные показатели самостимуляции, животных переводили на режим пищевой депривации. Крыс в течение 30 минут ежедневно обучали достигать кормушки с большим количеством очищенных семян подсолнуха в течение 5 дней в камере для тестирования самостимуляции. Педаль для самостимуляции при этом отключали. Дальнейшие эксперименты проводили в условиях выбора самостимуляции

или потреблении пищи: в камеру Скиннера устанавливали кормушку и включали педаль с фиксированной силой тока. Все животные должны были поддерживать стабильный вес.

**Тест на поведение, вызванное электрической стимуляцией гипоталамуса.** После теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения животных переводили на режим свободного доступа к гранулированному стандартному корму и воде. Животное помещали в специальную камеру на 5 мин, которая содержала кормушку с семенами подсолнуха и несколькими деревянными стружками. В конце этого ознакомительного периода включалась навязанная стимуляция гипоталамуса с интенсивностью тока (10 периодов по 30 с), используемой во время теста конкуренции самостимуляции и пищевого поведения. Регистрировали пищевые реакции или жевания, вызванные стимуляцией [11, 12].

**Тест на эмоциональное переедание, вызванное самостимуляцией.** В тесте эмоционального переедания у сытых крыс использовалась пороговая сила тока, необходимая для нажатия педали при самостимуляции. Для поиска порога применяли изменения силы тока с шагом 5 мкА. После определения порога стимуляции в камеру Скиннера помещали кормушку и включали педаль для самостимуляции. Определяли количество подходов к кормушке, количество съеденных семян, количество нажатий на педаль при фиксированной пороговой силе тока, параметры пищевого поведения в течение 10 мин. В последующие дни за 20 мин до тестирования вводили препараты, а затем крысу поме-

щали в камеру для изучения переедания, вызванного самостимуляцией мозга [13, 14].

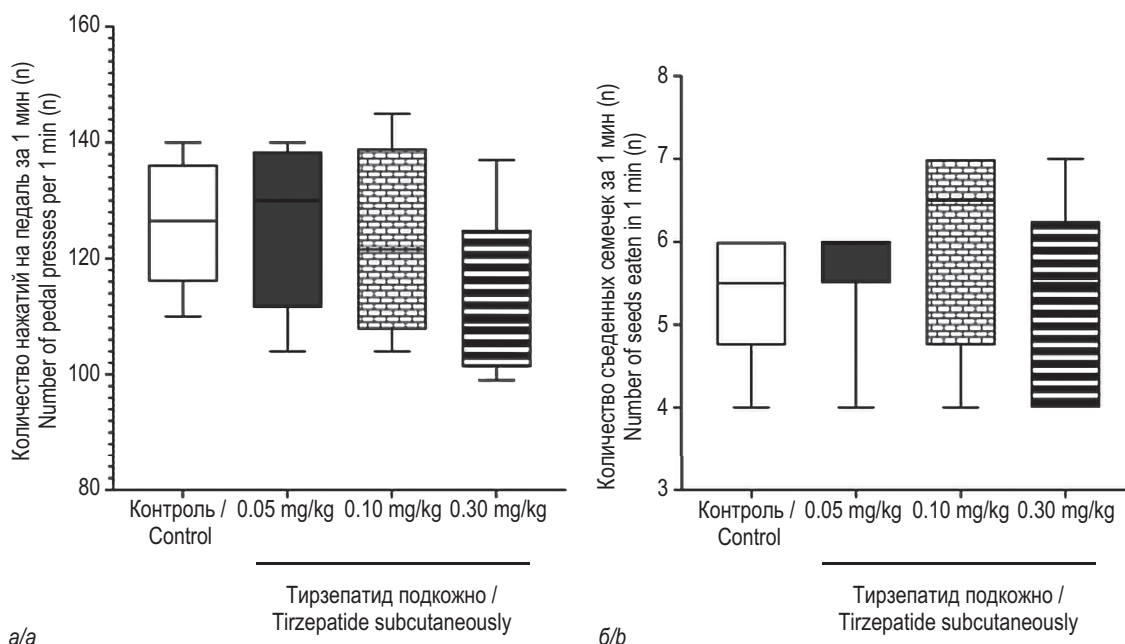
В исследовании использовался тирзепатид (ПАО «ПРОМОМЕД», Российская Федерация). Тирзепатид вводили подкожно в область холки в дозах: 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/кг, рассчитанном индивидуально по массе животного, курсом в течение 7 дней. 0,9% стерильный раствор натрия хлорида использовали в качестве контрольного раствора, вводимого подкожно.

Через 20 минут после последнего введения крыс тестировали.

**Статистическая обработка.** Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Данные проверяли на нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка). Поскольку распределения не соответствовали нормальному типу, использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с последующим пост-хок тестом Данна (Dunn's test) и поправкой Холма. Для анализа динамики показателей во времени применяли критерий Фридмана с парными сравнениями по тесту Уилкоксона-Холма. Результаты представляли в виде медианы [25-й; 75-й процентиля], уровень статистической значимости —  $p < 0.05$ . Дополнительно вычисляли эффект-размер ( $\varepsilon^2$ ) и коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) для оценки взаимосвязи между количеством нажатий и объемом потребленной пищи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияния тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевой активности проводилась через 1 час после



**Рис. 3.** Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Критерий Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна ( $p > 0.05$ )

**Fig. 3.** Effect of tirzepatide on behavioral parameters in rats: a — number of pedal presses per 1 min during intracranial self-stimulation test; b — number of seeds eaten per 1 min. Data presented as median with 25th and 75th percentiles. Kruskal-Wallis nonparametric test followed by Dunn's post hoc test ( $p > 0.05$ )



однократного подкожного введения тирзепатида в дозах 0,05, 0,1 и 0,3 мг/кг.

Введение тирзепатида в исследуемом диапазоне доз не оказывало статистически значимого влияния на количество нажатий на педаль по сравнению с контрольной группой (рис. 3, а). Показатель активности колебался в пределах 120–140 нажатий за 1 мин, без выраженной дозозависимости.

Результаты статистического анализа с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса показали отсутствие достоверных различий между группами ( $H=3,5$ ,  $p=0,38$ ). Для уточнения межгрупповых различий применялся тест Данна в качестве пост-хок сравнения, который также не выявил статистически значимых отличий ( $p>0,05$  для всех парных сравнений).

Представлено влияние тирзепатида на количество съеденных семян за 1 минуту. Среднемедианные значения варьировали в диапазоне 4–7 семян/мин (рис. 3, б). Незначительное увеличение потребления наблюдалось при дозе 0,1 мг/кг, однако различия по сравнению с контролем не достигли уровня статистической значимости. По результатам критерия Краскела–Уоллиса различия между группами также оказались статистически недостоверными ( $H=2,09$ ,  $p=0,55$ ). Пост-хок тест Данна не выявил достоверных различий между отдельными дозовыми группами ( $p>0,05$ ).

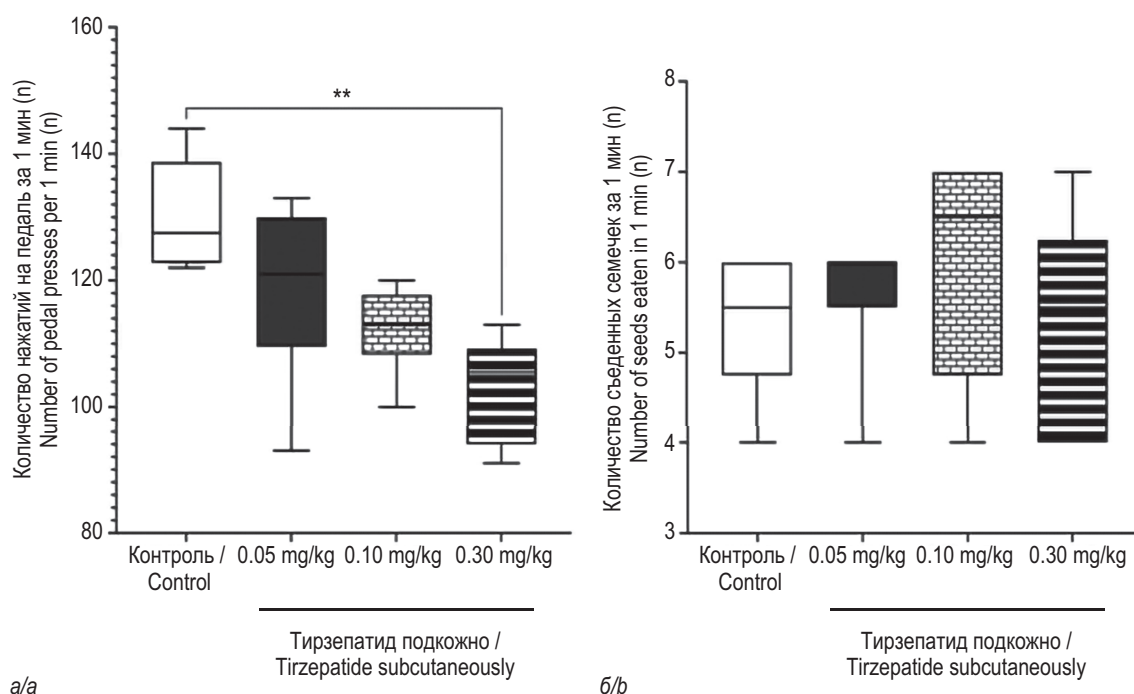
**Влияние тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевое поведение на 3-и сутки эксперимента.** Поведенческое тестирование проводилось через 1 час после введения препарата на 3-и сутки эксперимента.

Выявлено, что через три дня после введения тирзепатида наблюдалось дозозависимое снижение количества нажатий на педаль. Наиболее выраженный эффект зафиксирован при дозе 0,3 мг/кг, при которой медианное значение числа нажатий снизилось примерно на 15–20% по сравнению с контрольной группой (рис. 4, а).

Статистический анализ с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса выявил достоверные различия между группами ( $H=13,69$ ;  $p<0,001$ ). При проведении пост-хок теста Данна установлено, что группа, получавшая тирзепатид в дозе 0,3 мг/кг, достоверно отличалась от контрольной ( $p<0,01$ ). Дозы 0,05 и 0,1 мг/кг достоверного эффекта не оказывали ( $p>0,05$ ).

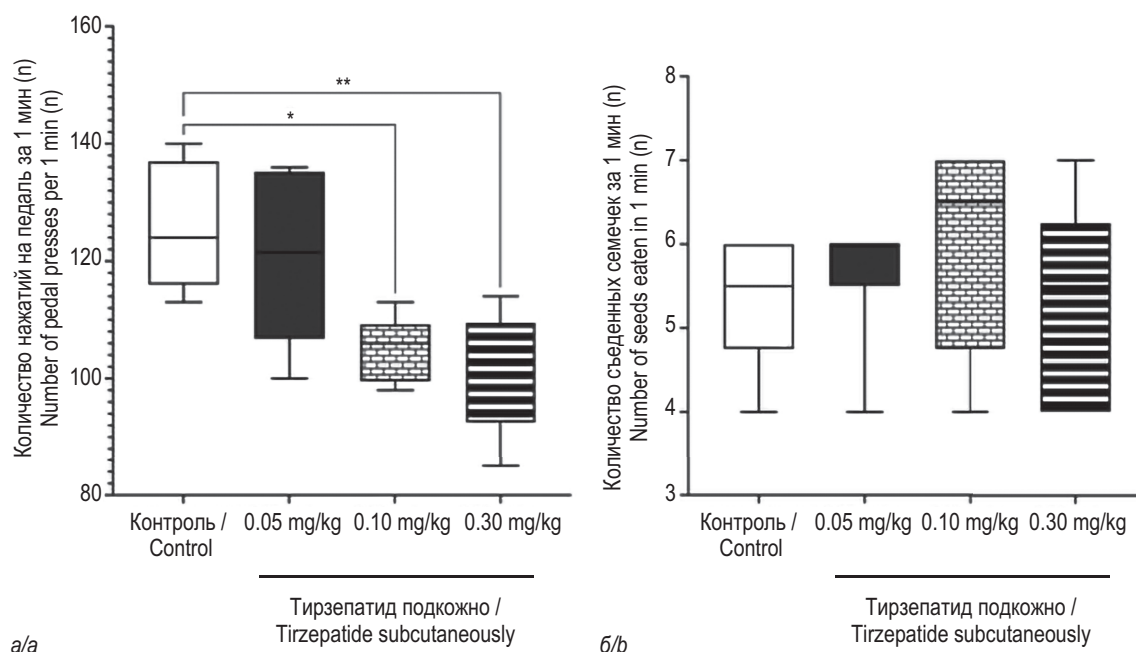
На 3-и сутки эксперимента также отмечалось снижение пищевой активности животных после введения тирзепатида в дозе 0,3 мг/кг (рис. 4, б). Медианное количество съеденных семян за 1 мин уменьшилось по сравнению с контрольной группой. По результатам теста Краскела–Уоллиса различия между группами были статистически значимыми ( $H=9,64$ ;  $p<0,05$ ). Пост-хок тест Данна показал достоверное снижение пищевой активности в группе 0,3 мг/кг по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ), тогда как различия для доз 0,05 и 0,1 мг/кг были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ).

**Влияние тирзепатида на показатели самостимуляции и пищевое поведение на 7-е сутки эксперимента.** Поведенческое тестирование проводилось через 1 час после подкожного введения тирзепатида в дозах 0,05, 0,1 и 0,30 мг/кг на 7-е сутки эксперимента. Отмечалось



**Рис. 4.** Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс на 3-и сутки эксперимента: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Критерий Краскела–Уоллиса, с пост-хок тестом Данна для парных сравнений. \*\* —  $p<0,01$

**Fig. 4.** Effect of tirzepatide on behavioral measures in rats on day 3 of the experiment: а — number of lever presses per 1 min in the intracranial self-stimulation (ICSS) test; б — number of seeds consumed per 1 min. Data are presented as the median and interquartile range (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles). Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc test for pairwise comparisons. \*\* —  $p<0,01$



**Рис. 5.** Влияние тирзепатида на поведенческие показатели у крыс на 7-и сутки эксперимента: а — количество нажатий на педаль за 1 мин при тесте самостимуляции; б — количество съеденных семян за 1 мин. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Критерий Краскела–Уоллиса с пост-хок тестом Данна для парных сравнений. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

**Fig. 5.** Effect of tirzepatide on behavioral measures in rats on day 7 of the experiment: a — number of lever presses per 1 min in the intracranial self-stimulation (ICSS) test; b — number of seeds consumed per 1 min. Data are presented as the median and interquartile range (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentiles). Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc test for pairwise comparisons. \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$

выраженное дозозависимое снижение поведенческой активности животных.

Выявлено, что введение тирзепатида вызывало постепенное уменьшение количества нажатий на педаль, что отражает снижение мотивационного компонента поведения (рис. 5, а). При дозе 0,05 мг/кг наблюдалось умеренное снижение активности, в то время как при дозах 0,1 и 0,3 мг/кг эффект становился более выраженным. Согласно непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса, различия между группами были статистически значимыми ( $H=13,13$ ;  $p < 0,01$ ).

Дополнительный анализ с использованием пост-хок теста Данна показал достоверное отличие группы 0,1 мг/кг от контроля ( $p < 0,01$ ) и наиболее выраженное снижение числа нажатий при дозе 0,3 мг/кг ( $p < 0,01$ ).

Параллельно с этим в тесте пищевого поведения (рис. 5, б) выявлено достоверное снижение числа съеденных семян, также проявляющееся дозозависимо. При дозах 0,1 и 0,3 мг/кг количество потребленного корма снижалось почти вдвое по сравнению с контрольной группой. Статистический анализ по критерию Краскела–Уоллиса подтвердил наличие значимых различий между группами ( $H=14,16$ ;  $p < 0,01$ ), а последующий тест Данна показал достоверное снижение потребления пищи при дозах 0,10 мг/кг ( $p < 0,05$ ) и 0,3 мг/кг ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании доказано, что введение тирзепатида вызывает выраженные дозо- и времязависимые изменения в поведенческой активности крыс. В 1-е сутки после

однократного введения препарата статистически значимых изменений в частоте нажатий на педаль и пищевой активности не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии немедленного эффекта на систему вознаграждения и мотивацию к потреблению пищи. Однако уже на 3-и сутки эксперимента отмечалось достоверное снижение количества нажатий на педаль в тесте самостимуляции и уменьшение потребления семян при дозе 0,3 мг/кг. На 7-е сутки наблюдалось стойкое и выраженное дозозависимое снижение как мотивационной активности, так и пищевого поведения, причем достоверные различия выявлены для доз 0,1 и 0,3 мг/кг по сравнению с контрольной группой. Эти результаты подтверждают наличие кумулятивного эффекта тирзепатида и его способность постепенно модулировать поведенческие паттерны, связанные с системой вознаграждения.

Полученные данные отражают не только периферическое, но и центральное действие препарата [15]. Тирзепатид представляет собой двойной агонист рецепторов GLP-1R и GIPR, что позволяет ему одновременно активировать два инкретиновых пути. Периферически тирзепатид замедляет опорожнение желудка, снижает моторику кишечника и усиливает сигналы сытости, что ведет к уменьшению количества потребляемой пищи [16]. Однако гораздо более интересными представляются центральные эффекты, опосредованные активацией GLP-1R в структурах мозга, связанных с вознаграждением и регуляцией мотивации. Известно, что GLP-1-продуцирующие нейроны ядра одиночного пути (NTS) проецируются в вентральную область покрышки (VTA), прилежащее ядро (NAc), минда-

лину и гиппокамп — области, участвующие в регуляции дофаминергического подкрепления [17, 18]. Активация GLP-1R в этих зонах подавляет дофаминергическую активность, снижая привлекательность вознаграждающих стимулов и уменьшая выраженность мотивационно-ориентированного поведения [19, 20]. Подобные механизмы могут объяснять обнаруженное снижение частоты самостимуляции, которая является моделью оценки дофаминергической активности и положительного подкрепления.

Наблюдаемый анорексигенный эффект тирзепатида согласуется с известными данными о роли GLP-1 в контроле аппетита и энергетического обмена [21]. Показано, что стимуляция GLP-1R в гипоталамусе и стволе мозга усиливает чувство насыщения и снижает желание к приему пищи, что подтверждается данными как экспериментальных моделей, так и клинических наблюдений [4]. Параллельное вовлечение GIPR может усиливать или пролонгировать этот эффект за счет синергического действия на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и модуляцию периферического метаболизма. Таким образом, сочетанное воздействие на GLP-1R и GIPR формирует более стабильный и мощный регуляторный ответ как на уровне гомеостатического контроля глюкозы, так и в системе вознаграждения [10].

Особое внимание заслуживает временной профиль действия препарата. Отсутствие эффекта после однократного введения и его постепенное усиление к 3-м и 7-м суткам указывает на накопительный характер влияния тирзепатида. Это может быть связано с фармакокинетическими особенностями препарата, включающими длительный период полувыведения и постепенное повышение концентрации при повторных инъекциях, а также с постепенной перестройкой нейрональных контуров [22]. Повторная активация GLP-1R может вызывать пластические изменения в дофаминергических синапсах, снижая чувствительность мезолимбической системы к внешним стимулам вознаграждения [23]. С функциональной точки зрения это проявляется в снижении мотивационной активности, отраженной в меньшем количестве нажатий на педаль в ICSS, и в снижении спонтанного потребления пищи, то есть в подавлении поведенческих реакций, ассоциированных с положительным подкреплением.

Эти данные хорошо согласуются с современными представлениями о роли инкретиновой системы как нейрометаболического регулятора, интегрирующего энергетический баланс и мотивационное поведение [24]. Ряд исследований показал, что агонисты GLP-1R (лираглутид, семаглутид) уменьшают не только массу тела и аппетит, но и стремление к приему психоактивных веществ и алкоголя, что объясняется общим влиянием на мезолимбическую дофаминергическую систему. В этом контексте тирзепатид, сочетающий активацию GLP-1R и GIPR, может обладать сходными, но более выраженными свойствами, что делает его потенциально перспективным средством не только для лечения ожирения и сахарного диабета, но и для коррекции импульсивного и аддиктивного поведения [15, 25, 26].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что повторное введение тирзепатида приводит к последовательному и статистически достоверному снижению оперантной и пищевой активности у крыс. Эффект проявляется дозозависимо и усиливается с течением времени, что отражает как периферические (метаболические), так и центральные (нейромодулирующие) механизмы действия препарата.

Снижение количества нажатий на педаль и потребления пищи может рассматриваться как поведенческий эквивалент снижения мотивации к вознаграждению и аппетита, что согласуется с известными свойствами агонистов инкретиновых рецепторов. Полученные данные подтверждают участие GLP-1/GIP-зависимых механизмов в регуляции системы вознаграждения и открывают перспективу дальнейшего изучения тирзепатида как средства для терапии нарушений мотивационного и импульсивного поведения.

## ВЫВОД

Повторное введение двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида вызывает выраженное дозо- и времезависимое снижение мотивационной и пищевой активности у крыс, что свидетельствует о вовлечении GLP-1/GIP-зависимых нейромодулирующих механизмов в регуляцию мотивационно-подкрепляющих процессов (системы вознаграждения) и контроля пищевого поведения, и подтверждает потенциал тирзепатида как средства для коррекции расстройств, связанных с импульсивным и аддиктивным поведением.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

**Этическая экспертиза.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол № 58/03 от 25 сентября 2025 г.

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



## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the conception, design, execution, and interpretation of the study, read, and approved the final version of the manuscript before publication.

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

**Funding.** The study was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (project No. FGWG-2025-0020) "Search for molecular targets for

pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders to develop new pharmacologically active compounds acting on CNS receptors".

**Ethics expertise.** The study was approved by the Local Ethics Committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, protocol No. 58/03 dated September 25, 2025.

**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

- Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
- Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
- Alhadeff A.L., Rupprecht L.E., Hayes M.R. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinol*. 2012;153(2):647–658. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1443>.
- Graham D.L., Durai H.H., Trammell T.S. et al. A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *J Comp Neurol*. 2020;528(14):2445–2470. <https://doi.org/10.1002/cne.24905>.
- Мамонтова Е.Д., Мичурина С.С., Стафеев Ю.С. и др. Прямое действие синтетического аналога глюкагоноподобного пептида 1-го типа, лираглутида, на зрелые адипоциты реализуется через аденилатциклаза-зависимое усиление инсулиновой чувствительности. *Биохимия*. 2021;86(3):409–421. <https://doi.org/10.31857/S032097252103009X>.
- Хайкина Е.В., Козлов С.Н., Залеская А.И. и др. Современные аспекты инкретиновой фармакотерапии: путь от физиологических эффектов инкретинов к лечению сахарного диабета 2 типа и ожирения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2025;34(3):40–46. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-3-40-46>.
- Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Brain region specific glucagon-like peptide-1 receptors regulate alcohol-induced behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:284–295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.006>.
- Thomsen M., Holst J.J., Molander A. et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2019;236(2):603–611. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5089-z>.
- Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Trans Psychiatry*. 2020;10(1):238. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00923-1>.
- Шаршова О.Г., Чубаров Т.В., Гребенникова И.В. и др. Эффекты инкретинов и современные направления инкретинотропной терапии: обзор литературы. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2024;25(4):21–26. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-4-21-26>.
- Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.52180>.
- Пестерева Н.С., Трактиров Д.С., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Черкасская Р.Д., Шабанов П.Д. Регистрация высвобождения внеклеточного дофамина при самостимуляции методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2025;23(1):79–90. <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
- Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. <https://doi.org/10.1134/s1234567823040316>.
- Sizov V.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024;54(1):52–60. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01568-z>.
- Fink-Jensen A., Wörtwein G., Klausen M.K. et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide on alcohol consumption in alcohol-preferring male vervet monkeys. *Psychopharmacol*. 2025;242(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06637-2>.
- Quddos F., Hubshman Z., Tegge A. et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep*. 2023;13(1):20998. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.
- Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. *Наркология*. 2020;19(5):38–43. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.05.38-43>.
- Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С., Крюков А.С., Карпова И.В., Пюрвеев С.С., Дробленков А.В., Шабанов П.Д.

- Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020;18(2):123–130. <https://doi.org/10.17816/RCF182123-130>.
19. Merkel R., Hernandez N.S., Weir V. et al. An endogenous GLP-1 circuit engages VTA GABA neurons to regulate mesolimbic dopamine neurons and attenuate cocaine seeking. *Sci Adv*. 2025;11(9):eadr5051. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5051>.
20. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G. et al. 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>.
21. Rosenberg J., Jacob J., Desai P. et al. Incretin hormones: pathophysiological risk factors and potential targets for type 2 diabetes. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30(3):233–247. <https://doi.org/10.7570/jomes21053>.
22. Heise T., DeVries J.H., Urva S. et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(5):998–1004. <https://doi.org/10.2337/dc22-1710>.
23. Kooij K.L., Koster D.I., Eeltink E. et al. GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. *Neuroscience Applied*. 2023;3:103925. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925>.
24. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В. и др. Механизмы нейтропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):16–23. <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
25. Douton J.E., Augusto C., Stoltzfus B. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behav Pharmacol*. 2021;32(4):265–277. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000609>.
26. Evans B., Stoltzfus B., Acharya N. et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats. *Brain Res Bull*. 2022;189:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.08.022>.

## REFERENCES

1. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
2. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
3. Alhadeff A.L., Rupprecht L.E., Hayes M.R. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control food intake. *Endocrinol*. 2012;153(2):647–658. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1443>.
4. Graham D.L., Durai H.H., Trammell T.S. et al. A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *J Comp Neurol*. 2020;528(14):2445–2470. <https://doi.org/10.1002/cne.24905>.
5. Mamontova E.D., Michurina S.S., Stafeev Yu.S. et al. Direct action of the synthetic analog of glucagon-like peptide-1, liraglutide, on mature adipocytes through adenylate cyclase-dependent enhancement of insulin sensitivity. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(3):409–421. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S032097252103009X>.
6. Khaikina E.V., Kozlov S.N., Zaleskaya A.I. et al. Modern aspects of incretin pharmacotherapy: from physiological effects to treatment of type 2 diabetes and obesity. *Clinical Pharmacology and Therapy (Russia)*. 2025;34(3):40–46. (In Russian). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-3-40-46>.
7. Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Brain region specific glucagon-like peptide-1 receptors regulate alcohol-induced behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:284–295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.006>.
8. Thomsen M., Holst J.J., Molander A. et al. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2019;236(2):603–611. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5089-z>.
9. Vallof D., Kalafateli A.L., Jerlhag E. Long-term treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces ethanol intake in male and female rats. *Trans Psychiatry*. 2020;10(1):238. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00923-1>.
10. Sharshova O.G., Chubarov T.V., Grebennikova I.V. et al. Effects of incretins and modern directions of incretinotropic therapy: literature review. *Scientific Medical Bulletin of Central Chernozem Region*. 2024;25(4):21–26. (In Russian).
11. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. (In Russian). <https://doi.org/10.3897/rppharmacology.6.52180>.
12. Pestereva N.S., Traktirov D.S., Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Cherkassova R.D., Shabanov P.D. Fast-scan cyclic voltammetry for measurement of extracellular dopamine release in response to self-stimulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(1):79–90. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF651161>.
13. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. <https://doi.org/10.1134/s1234567823040316>.
14. Sizov V.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels. *Neurosci Behav Physiol*. 2024;54(1):52–60. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01568-z>.

15. Fink-Jensen A., Wörtwein G., Klausen M.K. et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide on alcohol consumption in alcohol-preferring male vervet monkeys. *Psychopharmacol.* 2025;242(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06637-2>.
16. Quddos F., Hubshman Z., Tegge A. et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep.* 2023;13(1):20998. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.
17. Bychkov E.R., Karpova I.V., Kryukov A.S. et al. Monoamine metabolism in the nucleus accumbens and striatum during activation of positive and negative emotional zones of the lateral hypothalamus in rats. *Narcology.* 2020;19(5):38–43. (In Russian). <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.05.38-43>.
18. Bychkov E.R., Lebedev A.A., Efimov N.S., Kryukov A.S., Karpova I.V., Pyurveev S.S., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Features of the involvement of the dopamine and serotonin brain systems in positive and negative emotional states in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(2):123–130. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF182123-130>.
19. Merkel R., Hernandez N.S., Weir V. et al. An endogenous GLP-1 circuit engages VTA GABA neurons to regulate mesolimbic dopamine neurons and attenuate cocaine seeking. *Sci Adv.* 2025;11(9):eadr5051. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr5051>.
20. Klausen M.K., Thomsen M., Wortwein G. et al. 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>.
21. Rosenberg J., Jacob J., Desai P. et al. Incretin hormones: pathophysiological risk factors and potential targets for type 2 diabetes. *J Obes Metab Syndr.* 2021;30(3):233–247. <https://doi.org/10.7570/jomes21053>.
22. Heise T., DeVries J.H., Urva S. et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(5):998–1004. <https://doi.org/10.2337/dc22-1710>.
23. Kooij K.L., Koster D.I., Eeltink E. et al. GLP-1 receptor agonist semaglutide reduces appetite while increasing dopamine reward signaling. *Neuroscience Applied.* 2023;3:103925. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.103925>.
24. Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus.* 2016;19(1):16–23. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
25. Douton J.E., Augusto C., Stoltzfus B. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behav Pharmacol.* 2021;32(4):265–277. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000609>.
26. Evans B., Stoltzfus B., Acharya N. et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats. *Brain Res Bull.* 2022;189:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.08.022>.

## ОБ АВТОРАХ

**Николай Сергеевич Деданишвили**, аспирант кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

\* **Сарнг Саналович Пюрвеев**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

**Nikolay S. Dedanishvili**, MD, Postgraduate Student, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

\* **Sarng S. Pyurveev**, MD, PhD, Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia; Assistant Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Andrey A. Lebedev**, PhD, Dr Biol Sci (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Андрей Глебович Васильев**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Дмитрий Анатольевич Лебедев**, д-р мед. наук, доцент, кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9275-6546

## AUTHORS' INFO

**Andrey G. Vasiliev**, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

**Petr D. Shabanov**, MD, PhD, Dr Med Sci (Pharmacology), Professor and Head, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Dmitry A. Lebedev**, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9275-6546

\* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.