

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491853 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.12

(22) Дата подачи заявки
2023.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ ИНТЕРОЦЕПЦИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРА CGRP

(31) 102022000000869

(32) 2022.01.20

(33) IT

(86) PCT/IT2023/050017

(87) WO 2023/139626 2023.07.27

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
КЬЯРУДЖИ АЛЬБЕРТО (IT)

(74) Представитель:

Бильк А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Интероцепция представляет собой механизм, при помощи которого индивидуум получает информацию о состоянии своего организма. Когда интероцепция становится дисфункциональной, это приводит к ухудшению состояния здоровья индивидуума. Описано применение антагонистов (гепантов) рецептора пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), для лечения и предупреждения расстройств интероцепции.

A1

202491853

202491853

A1

РСТ/IT2023/050017 МПК: *A61K 31/4545* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ ИНТЕРОЦЕПЦИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРА CGRP

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области лекарственных средств для лечения расстройств interoцепции.

Предшествующий уровень техники

Интероцепция представляет собой механизм, с помощью которого индивидуум получает информацию о состоянии своего организма. Интероцепция позволяет каждому индивидууму получать постоянную информацию о функционировании внутренних органов для того, чтобы в случае дисфункции активировать специфические реакции для восстановления гомеостаза. Таким образом, interoцепция позволяет индивидууму различать правильное или нарушенное функционирование органов и функций (состояние здоровья), таких как желудочно-кишечный тракт, дыхательный аппарат, аппетит и чувство сытости, эмоциональный статус, настроение, мотивация, а также наличие боли. С этой точки зрения, восприятие недомогания является результатом interoцептивной информации, сигнализирующей о негативном состоянии здоровья. Таким образом, interoцепция противоположна экстероцепции, которая регулирует осознание организма в окружающей среде.

С нейрофизиологической точки зрения состояние здоровья, определяемое передачей interoцептивных сигналов, опосредовано нейрональными афферентами, относящимися как к сенсорной (механической, тепловой, ноцицептивной), так и к автономной нервной системе. Эти периферические афференты сначала проецируются на ядра ствола мозга (в основном на парабрахиальное ядро), а затем перенаправляются в гипоталамус, миндалевидное тело, таламус, откуда interoцептивная информация поступает в теменную, лобную и центральную область коры, где происходит расшифровка осознанных и аффективных компонентов состояния здоровья.

Хорошо известно то, что одной из наиболее распространенных гомеостатических реакций, активируемых у человека, получающего негативную interoцептивную информацию (сигналы о плохом самочувствии), является потеря аппетита, также известная как анорексия. Несмотря на то, что такая реакция может показаться парадоксальной, она действительно является ключевой реакцией предков животных, направленной на защиту

субъекта путем предотвращения поглощения пищи, которая потенциально могла вызвать болезненное состояние. Безусловно, когда анорексигенная реакция является длительной, она превращается в пагубное для состояния здоровья явление, приводя к чрезмерному снижению калорийности рациона, потере массы, слабости и общему нарушению защитных сил организма. Известно то, что многочисленные печеночные, почечные, желудочно-кишечные, иммунные, инфекционные и болевые расстройства неизменно ассоциируются с снижением аппетита и анорексией. Аналогично, похожая анорексигенная реакция запускается интоксикацией или видами фармакологического лечения. Среди последних противораковая химиотерапия очень часто ассоциируется с анорексией. К сожалению, этот тип анорексии часто достигает такой степени выраженности, что критически снижает потребление калорий пациентами. Это, в свою очередь, провоцирует прерывание терапии, что неизбежно приводит к неудаче химиотерапии и неограниченному росту опухоли. Стоит также отметить то, что пациент, страдающий от новообразований, подвержен еще одному риску потери массы/анорексии, т.е. опухолевого истощения, представляющего собой серьезное клиническое состояние, при котором потеря аппетита сопровождается потерей жировой и мышечной тканей, запускаемой сигналами опухолевого происхождения.

В свете высокой частоты пищевых расстройств, связанных с передачей негативных интероцептивных сигналов и возникающими при этом тяжелыми клиническими состояниями, значительные усилия были направлены на выявление лекарственных средств, способных восстановить пищевой гомеостаз у этих индивидуумов.

Таким образом, проблема, которую необходимо решить, заключается в выявлении лекарственных средств, способных противодействовать передаче интероцептивных сигналов при различных типах расстройств.

Несмотря на то, что нейрохимия интероцепции во многом еще не расшифрована, на доклиническом уровне были идентифицированы специфические нейропептиды, которые модулируют центральную обработку сенсорных афферентов и сигнализируют о недомогании. Нейропептиды представляют собой небольшие (10-40 аминокислот) белковые молекулы, которые выполняют огромное количество нейронных и нейроэндокринных функций в центральной и периферической нервной системе. Следует отметить то, что высвобождение нейропептидов зависит от везикул, но, в отличие от классических низкомолекулярных нейротрансмиттеров, таких как глутамат, серотонин или норадреналин, нейропептиды приводят к длительной постсинаптической передаче сигнала, которая, как правило, достигает нейронов, весьма удаленных от области высвобождения, поддерживая тем самым так называемую “объемную передачу”.

Среди многочисленных нейропептидов пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), представляет собой молекулу из 37 аминокислот, обладающую центральным и периферическим действием. Хотя периферические вазодилатирующие эффекты CGRP были глубоко изучены и охарактеризованы, центральные эффекты этого нейропептида в значительной степени еще не определены. Хорошо известно то, что такой недостаток знаний в основном объясняется неспособностью периферически действующих агонистов и антагонистов рецептора CGRP преодолевать гематоэнцефалический барьер. Такая непроницаемость неизбежно затрудняет возможность использования этих инструментов для модуляции нейротрансмиссии CGRP и понимания его роли в нейрофизиопатологии (Nat Rev Neurol. 2018;14:338-35). Чтобы обойти эту техническую проблему, ученые модулировали нейротрансмиссию CGRP с помощью внутримозговых инъекций лекарственных средств, регулирующих нейропептидный рецептор, или вирусов, экспрессирующих белки, регулирующие нейротрансмиссию CGRP. Примечательно, что эта методика не является клинически подходящей и применимой.

Благодаря этим инвазивным экспериментальным процедурам недавно выяснилась ключевая роль CGRP в регуляции эмоциональных функций, таких как реакция на стресс и аверсивные раздражители. Что касается аверсивных раздражителей, то теперь известно, что CGRP является ключевым игроком interoцептивной информации, которая достигает парабрахимального ядра и затем перенаправляется в миндалевидное тело. Этот сигнальный путь, по-видимому, играет важную роль в интеграции сенсорных и вегетативных афферентов, несущих interoцептивную информацию, чтобы вызвать специфические гомеостатические реакции на различные типы стрессов, боль и недомогание в целом (Trends Neurosci. 2018;41:280-293). Исходя из этого, теоретически возможно модулировать interoцепцию путем регулирования нейротрансмиссии CGRP в центральной нервной системе. К сожалению, до сих пор не выявили ни одно лекарственное средство, которое, будучи введенным на периферии с помощью клинически приемлемого и пригодного для использования способа, могло бы достичь головного мозга и регулировать CGRP-зависимую передачу interoцептивных сигналов в центральной нервной системе.

Антагонисты рецепторов CGRP, обычно называемые "гепантами", были разработаны для симптоматического лечения мигрени. Первые гепанты, такие как олцегепант и телкагепант, оказались эффективными в качестве противомигренозных лекарственных средств, но их разработка была остановлена из-за возникновения гепатотоксичности. Недавно для симптоматического лечения мигрени были разработаны новые, не обладающие гепатотоксичностью гепанты, такие как уброгепант, римегепант,

атогепант и завегепант. Известно, что гепанты не проникают в головной мозг, поскольку не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2013, 347: 478-86). Действительно, известно то, что гепанты оказывают противомигренозные эффекты на уровне тригеминоваскулярных афферентов в пределах мягких мозговых оболочек (Nat. Rev. Neurol. 2018;14:338-350; Cephalalgia. 2020;40:924-934).

Таким образом, эксперт в данной области не обнаруживает в данном уровне техники ни одного свидетельства того, что гепанты действуют в пределах центральной нервной системе. Аналогичным образом, эксперт в данной области не обнаруживает в данном уровне техники никаких свидетельств того, что гепанты регулируют интероцепцию и гомеостатические реакции, вызванные обработкой интероцептивной информации в головном мозге.

Таким образом, техническая проблема, требующая решения, заключается в идентификации лекарственных средств, способных ингибировать действия CGRP в головном мозге для модуляции CGRP-зависимой интероцептивной информации и реакций, вызванных передачей интероцептивных сигналов, которые вызывают недомогание и негативно влияют на состояние здоровья индивидуума.

Описание изобретения

Неожиданно авторы изобретения обнаружили то, что пероральное (т.е. периферическое) введение гепантов, таких как римегепант, уброгепант, атогепант и завегепант, способно модулировать обработку интероцептивной информации (т.е. недомогание) в головном мозге в многочисленных экспериментальных моделях человеческих расстройств.

В частности, авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшает отвращение к корму/анорексию, потерю массы тела и ускоряет восстановление массы тела у крыс, подвергшихся воздействию химиотерапевтического лекарственного средства цисплатина (6 мг/кг, внутривенно), в качестве экспериментальной модели недомогания, вызванного противоопухолевой химиотерапией (Фиг. 1).

Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшает отвращение к корму/анорексию, потерю массы тела и увеличивает спонтанную подвижность у мышей, страдающих от хронического артрита, вызванного инъекцией адьюванта Фрейнда, в качестве экспериментальной модели недомогания, вызванного хронической болью (Фиг. 2).

В соответствии с этими выводами авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта полностью предупреждает потерю массы тела и частично даже отвращение к корму/анорексию у крыс, подвергшихся лапаротомии и манипуляциям с кишечником в качестве экспериментальной модели недомогания, вызванного хирургией брюшной полости (Фиг. 3).

Кроме того, авторы изобретения испытали гепанты на модели нарушения функции печени, представляющего собой состояние, которое обычно вызывает астению, потерю массы тела и ангедонию. Авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшает потерю массы тела и запускает увеличение потребления сладкой воды (последнее является показателем мотивационного поведения и уменьшения ангедонии) у крыс, обработанных четыреххлористым углеродом в качестве модели недомогания, вызванного нарушением функции печени (Фиг. 4).

Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта предупреждает потерю массы тела и уменьшение спонтанной подвижности у крыс, которым инъецировали церулеин в качестве экспериментальной модели панкреатита (Фиг. 5).

Кроме того, авторы изобретения протестировали гепанты на крысах, получавших диету, содержащую 0,75% аденина в качестве экспериментальной модели почечной недостаточности. Авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшает потерю массы тела и уменьшение потребления корма/анорексию у животных (Фиг. 6).

Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили то, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта мышам, сенсibilизированным и повторно получавшим овальбумин в качестве модели астмы или хронического обструктивного заболевания легких, уменьшает такие параметры недомогания, как спонтанная подвижность, потеря массы тела и уменьшение потребления сладкой воды (Фиг. 7).

В качестве дополнительных моделей недомогания, вызванного интероцептивной информацией, авторы изобретения приняли модели опухолевого истощения и сепсиса. На Фиг. 8 продемонстрирована неожиданная способность перорального введения римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшать потерю массы тела и противодействовать как потере мышечной массы, так и уменьшению потребления

корма/анорексии у крыс, которым инъецировали гепатому Йошида в качестве классической модели недомогания из-за опухолевого истощения.

Аналогичным образом, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что пероральное введение римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта уменьшает потерю массы тела и уменьшение потребления корма/анорексию у крыс, которым внутрибрюшинно вводили липополисахариды *Salmonella Typhimurium* в качестве классической модели недомогания, вызванного сепсисом/системной иммунной активацией (Фиг. 9).

В соответствии с изобретением гепанты могут быть приготовлены и введены при помощи перорального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, эндоназального, трансдермального и подкожного путей для лечения расстройств интероцепции. Количество вводимых гепантов соответствует общепринятому для данного типа лекарственных средств, например, 10-3000 мг при ежедневном, еженедельном или ежемесячном введении.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до введения цисплатина) на потребление корма/анорексию, потерю массы тела и восстановление массы тела у крыс, подвергшихся воздействию цисплатина (6 мг/кг, внутрибрюшинно) в качестве экспериментальной модели недомогания, вызванного противоопухолевой химиотерапией. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, относительно контроля, ANOVA (дисперсионный анализ) и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 2. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до индукции артрита) на потребление корма/анорексию, потерю массы тела и спонтанную подвижность у мышей с хроническим артритом, вызванным введением адьюванта Фрейнда в качестве экспериментальной модели недомогания из-за хронической боли. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно артрита, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 3. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до операции) на потерю массы тела и потребление корма/анорексию у крыс, подвергшихся лапаротомии и манипуляциям с кишечником в качестве экспериментальной модели недомогания, вызванного хирургией брюшной полости. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно лапаротомии, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 4. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до введения четыреххлористого углерода) на потерю массы тела и потребление сладкой воды у крыс, получавших четыреххлористый углерод в качестве модели недомогания вследствие гепатита/нарушения функции печени. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно гепатита, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 5. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до обработки церулеином) на потерю массы тела и спонтанную подвижность у крыс, которым вводили церулеин в качестве экспериментальной модели панкреатита. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно панкреатита, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 6. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до воздействия нефротоксической диеты) на потерю массы тела и потребление корма/анорексию у крыс, получавших диету, содержащую 0,75% аденина в качестве экспериментальной модели почечной недостаточности. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно почечной недостаточности, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 7. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до повторного воздействия антигена) на спонтанную подвижность, потерю массы тела и потребление сладкой воды у мышей, сенсibilизированных и повторно получавших овальбумин в качестве модели астмы или хронического обструктивного заболевания легких. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ относительно почечной недостаточности, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 8. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до введения опухоли) на потерю массы тела, мышечной массы и потребление корма/анорексию у крыс, которым инъецировали гепатому Йошида в качестве классической модели недомогания из-за опухолевого истощения. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ относительно гепатомы, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Фиг. 9. Влияние римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта (10 мг/кг перорально, ежедневно, начиная за двое суток до инъекции липополисахаридов) на потерю массы тела и потребление корма/анорексию у крыс, которым внутрибрюшинно инъецировали липополисахариды *Salmonella Typhimurium* в качестве классической модели

недомогания, вызванного сепсисом/системной иммунной активацией. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, относительно сепсиса, ANOVA и ретроспективный анализ с тестом Тьюки.

Наилучший способ осуществления изобретения

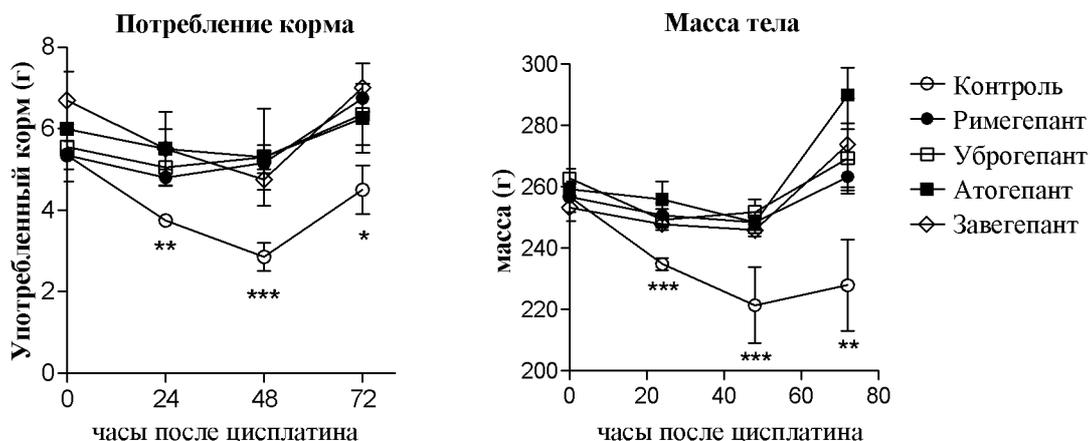
Оптимальным вариантом осуществления изобретения является лечение пациентов, страдающих от расстройств interoцепции или страдающих от риска расстройств interoцепции при помощи ежесуточных, еженедельных или ежемесячных доз римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта, вводимых при помощи различных путей, таких как, например, пероральный или внутривенный путь, но не ограничиваясь этим.

Формула изобретения

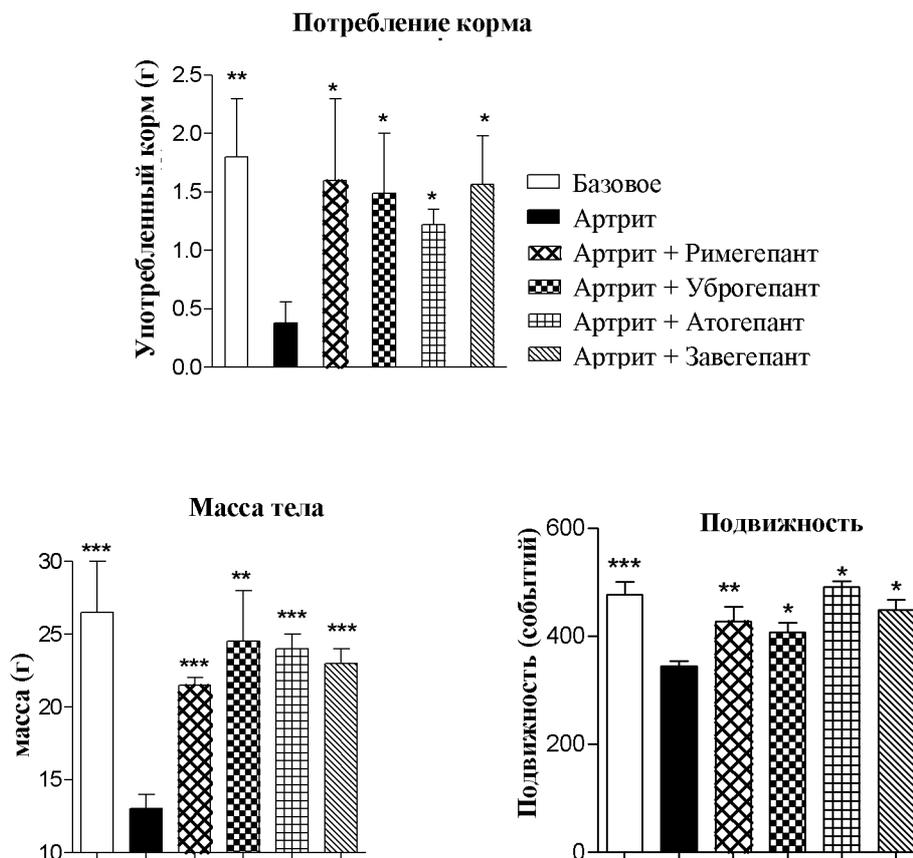
1. Антагонисты рецептора пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в предупреждении и терапии недомогания (негативного восприятия состояния здоровья индивидуумом).
2. Антагонисты рецептора CGRP и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в предупреждении и терапии пищевых расстройств или потери массы тела.
3. Антагонисты рецептора CGRP и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в стимулировании аппетита и увеличении массы тела.
4. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой римегепант.
5. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой уброгепант.
6. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой атогепант.
7. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой завегепант.
8. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, страдающего от новообразований (истощения), воспалительных, аутоиммунных, ревматических, респираторных хронических обструктивных и фиброзных, гастроэнтеральных, печеночных расстройств, расстройств поджелудочной железы, абдоминальных, почечных, кардиологических, неврологических и психиатрических расстройств.
9. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, страдающего от хронической или послеоперационной боли.
10. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, подвергаемого воздействию или который должен быть подвергнут воздействию противоопухолевой терапии (химиотерапии).

Формула изобретения, измененная по Ст. 19

1. Антагонисты рецептора пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в предупреждении и терапии недомогания (негативного восприятия состояния здоровья индивидуумом).
2. Антагонисты рецептора CGRP и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в предупреждении и терапии пищевых расстройств или потери массы тела.
3. Антагонисты рецептора CGRP и их фармацевтически приемлемые композиции для применения в стимулировании аппетита и восстановлении массы тела.
4. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой римегепант.
5. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой уброгепант.
6. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой атогепант.
7. Антагонист рецептора CGRP для применения по пп. 1-3 в том случае, когда указанный антагонист представляет собой завегепант.
8. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, страдающего от новообразований (истощения), воспалительных, аутоиммунных, ревматических, респираторных хронических обструктивных и фиброзных, гастроэнтеральных, печеночных расстройств, расстройств поджелудочной железы, абдоминальных, почечных, кардиологических, неврологических и психиатрических расстройств.
9. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, страдающего от хронической или послеоперационной боли.
10. Антагонисты рецептора CGRP (гепанты) для применения по пп. 1-7 у индивидуума, подвергаемого воздействию или который должен быть подвергнут воздействию противоопухолевой терапии (химиотерапии).

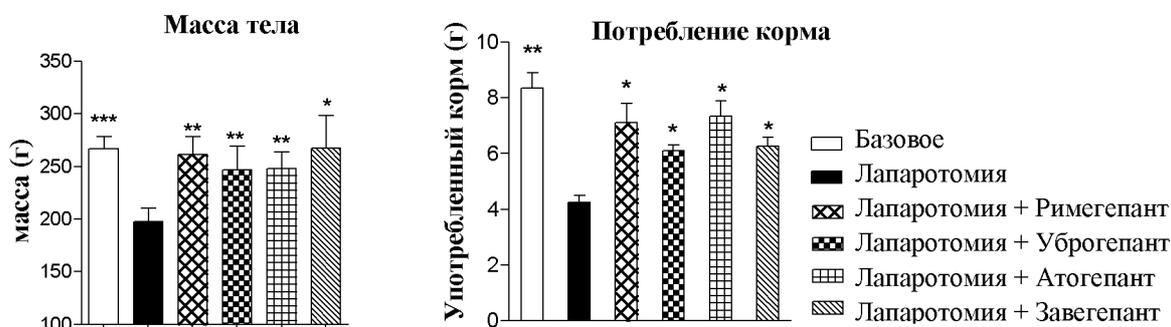


Фиг. 1 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на потребление корма (анорексию) и потерю и восстановление массы тела у крыс, обработанных цисплатином в качестве модели недомогания вследствие противораковой химиотерапии.

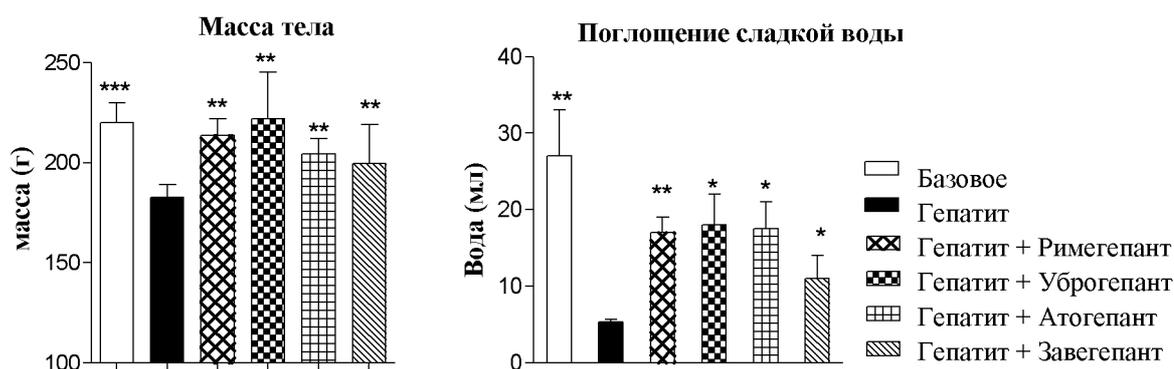


Фиг. 2 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на потребление корма (анорексию), массу тела и спонтанную подвижность

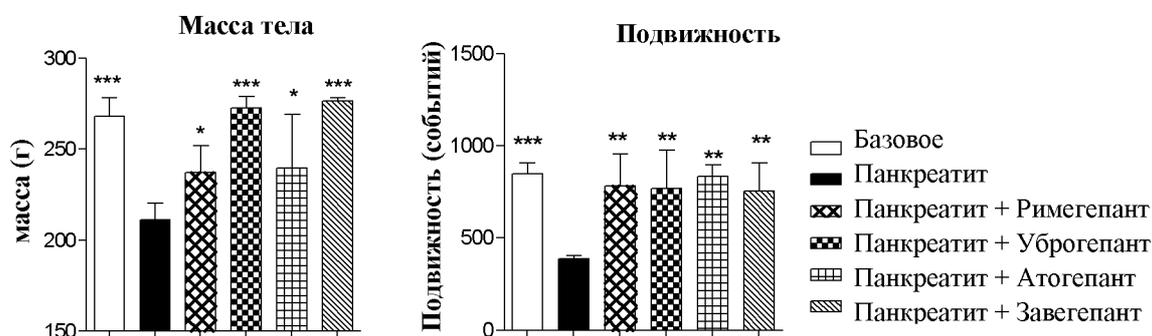
у мышей, страдающих от артрита, вызванного адьювантом Фрейнда, в качестве модели хронической боли.



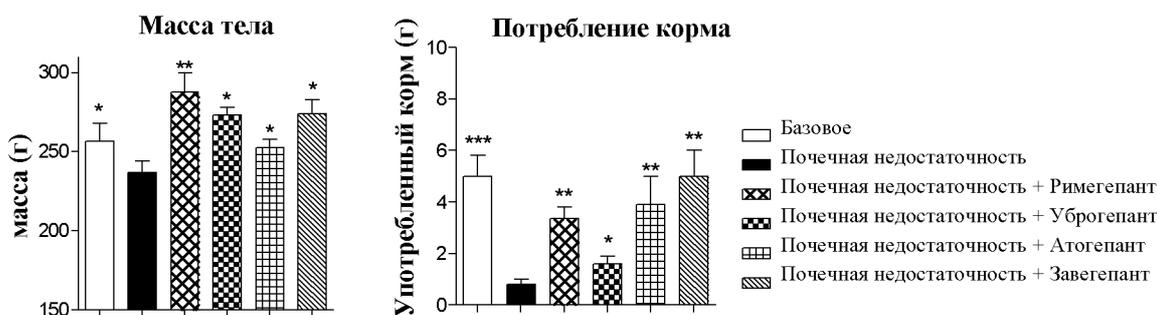
Фиг. 3 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела и потребление корма (анорексию) у крыс, подвергнутых лапаротомии в качестве модели хирургии брюшной полости.



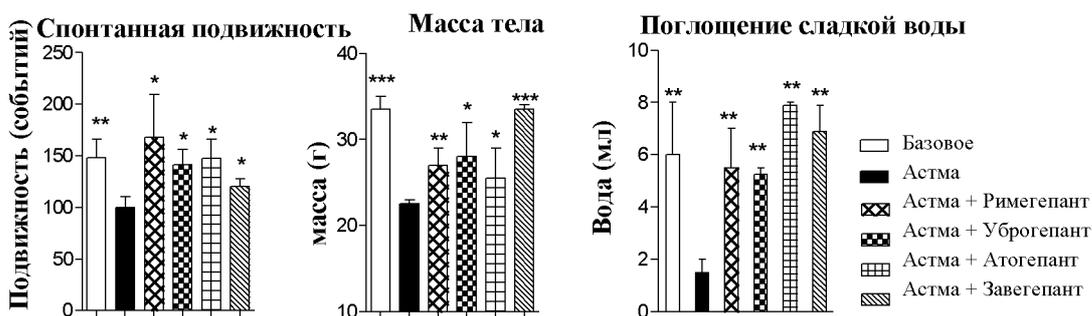
Фиг. 4 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела и поглощение сладкой воды у крыс, обработанных CCl₄ в качестве модели гепатита.



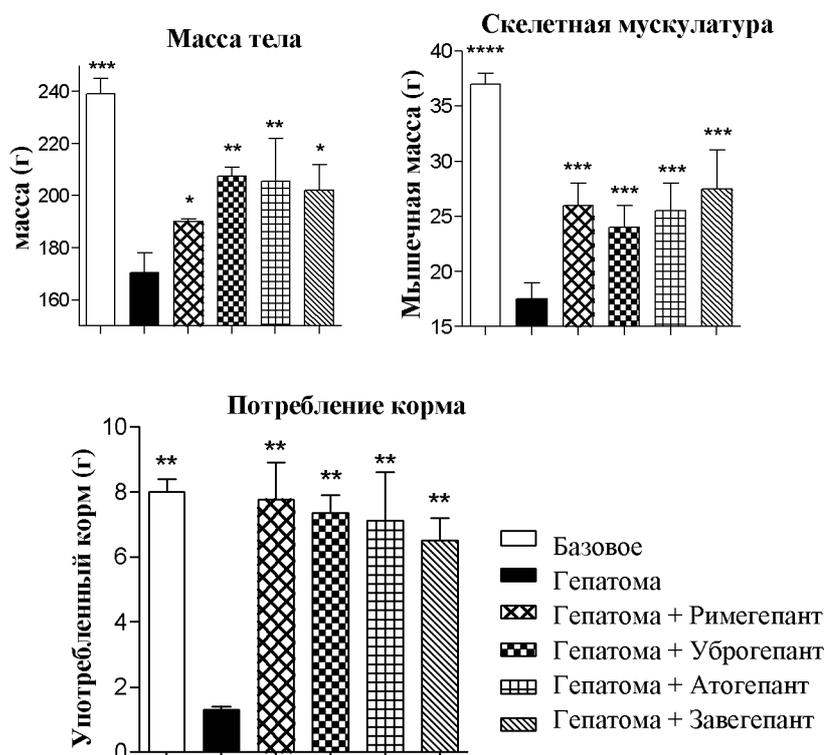
Фиг. 5 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела и спонтанную подвижность у крыс, обработанных церулеином в качестве модели панкреатита.



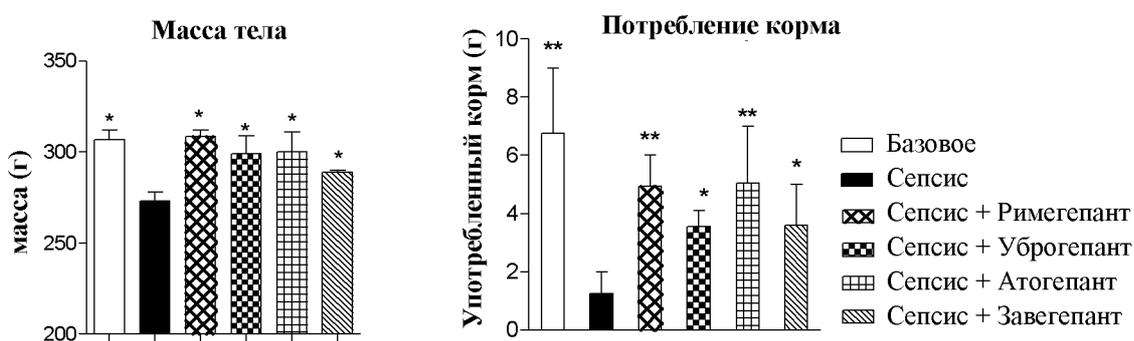
Фиг. 6 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела и потребление корма (анорексию) у крыс, обработанных диетой с высоким содержанием аденозина в качестве модели почечной недостаточности.



Фиг. 7 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на спонтанную подвижность, массу тела и поглощение сладкой воды у мышей, сенсibilизированных и повторно получавших овальбумин в качестве модели астмы или хронического обструктивного заболевания легких.



Фиг. 8 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела, скелетную мышечную массу и потребление корма (анорексию) у крыс, которым инъецировали гепатому Йошида в качестве модели истощения.



Фиг. 9 Влияние антагонистов рецептора CGRP римегепанта, уброгепанта, атогепанта и завегепанта на массу тела и потребление корма (анорексию) у крыс, которым инъецировали липополисахариды *Salmonella Typhimurium* в качестве модели сепсиса.