

РОЛЬ КИТОРФИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС РАЗНЫХ ЛИНИЙ

Татьяна Павловна Семенова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, д-р биол. наук, профессор, вед. научн. сотр.; Институтская ул., 3, Пущино, Московская обл., 142290, Россия, тел.: +7 (495) 623-74-67, доб. 246 (р.), e-mail: tat_semenova@mail.ru

Надежда Михайловна Захарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, канд. биол. наук, зав. лабораторией; Институтская ул., 3, Пущино, Московская обл., 142290, Россия, тел.: +7 (495) 923-74-67, доб. 246 (р.), e-mail: n.m.zakharova@gmail.com

Алексей Анатольевич Мартынов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, инженер, тел.: +7 (495) 623-74-67, доб. 246 (р)

Резюме

Введение. Из обнаруженных в тканях зимоспящих животных регуляторных пептидов наибольший интерес представляет опиоидный дипептид киторфин (Tyr-Arg), предполагаемый эндогенный регулятор зимней спячки, играющий преимущественно роль ингибитора. *Цель настоящего исследования* состояла в изучении действия КТФ на показатели интегративной деятельности мозга и реактивность к действию стрессирующего звукового раздражителя у животных различных генетических линий.

Методика. Эксперименты выполнены на 52 крысах-самцах линии Вистар и на 24 крысах линии Крушинского–Молодкиной (КМ). Исследовательскую активность у животных изучали по методике открытого поля. Животные экспериментальных групп получали в/б инъекции киторфина (КТФ, Сигма, США) в дозах 30, 100, 200, 300 и 500 мкг/кг за 15 мин до опыта, контрольные животные — эквивалентный объем физиологического раствора.

Результаты. Введение КТФ в дозе 30 и 100 мкг/кг не вызывает изменений поведения крыс линии Вистар. На фоне введения дипептида в дозе 300 и 500 мкг/кг число пересеченных квадратов у них понижается на 44,2 % ($p < 0,05$), а число вертикальных стоек — на 59,2 % ($p < 0,05$). Сравнительный анализ действия КТФ на поведение животных двух линий показал, что в обоих случаях его эффекты имеют дозозависимый седативный характер. Однако диапазон эффективных доз для крыс линии КМ и Вистар существенно различен. У крыс линии КМ пептид уже в дозе 30 мкг/кг является высокоэффективным регулятором поведения. При этом на фоне введения КТФ в дозе 500 мкг/кг у крыс линии КМ наблюдается достоверное ослабление судорожной активности на 34 % ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что КТФ обладает седативным эффектом, понижая у крыс генетически различных линий уровень исследовательской активности в открытом поле и уровень их ориентации к действию тактильных, зрительных и обонятельных сенсорных стимулов. У крыс линии КМ, характеризующихся дисбалансом активности моноаминергических систем, действие КТФ на интегративную деятельность мозга проявлялось в дозах на порядок меньше, чем у крыс линии Вистар. Более того, на фоне введения КТФ у крыс линии КМ повышалась устойчивость к аудиогенному стрессу.

Получена: 15 июня 2012 г.; Принята: 30 августа 2012 г.

Цитирование этой статьи: Психофармакол биол наркол. 2012;12(1–2):2701–2708

Корреспонденцию следует отправлять Надежде Михайловне Захаровой

Ключевые слова

киторфин; седативный эффект; крысы линии Вистар; крысы линии КМ; гипернация; опиаты; моноамины; исследовательское поведение; стресс; судороги

ВВЕДЕНИЕ

Выявление регулирующего действия опиоидных нейропептидов на устойчивость животных к стрессу стимулировало исследования, связанные с поиском и изучением новых регуляторов ЦНС эндогенной природы [20, 23, 36]. Известно, что мозг гибернарующих животных обладает уникальными адаптивными способностями к действию неблагоприятных факторов, таких как гипотермия, окислительный стресс и др. [4, 10, 23]. Зимняя спячка, представляя собой филогенетически выработанную форму адаптации млекопитающих к действию экстремальных факторов внешней среды, сопровождается радикальным понижением у них уровня метаболизма [5, 25, 37, 39]. Показано, в частности, что во время баута спячки кровотока в мозге резко снижается, а в большинстве структур практически отсутствует электрическая активность [11, 16, 18]. Определенное сходство морфофизиологических сдвигов, отмеченных в структурах мозга зимоспящих и незимоспящих животных при входе в низкотемпературное состояние, указывает на наличие сходных механизмов, способных при определенных условиях переводить животных разных видов на другой уровень активности [6, 7, 18]. В связи с этим, понимание механизмов гибернации может иметь широкие прикладные медицинские аспекты [22]. Из обнаруженных в тканях зимоспящих животных регуляторных пептидов наибольший интерес представляет опиоидный нейропептид киоторфин (КТФ), предполагаемый эндогенный регулятор зимней спячки, играющий преимущественно роль ингибитора [6, 29]. Показано, что дипептид киоторфин (Туг-Arg), максимальное содержание которого выявлено в неокортексе и гипоталамусе мозга млекопитающих животных, участвует в механизмах терморегуляции [3, 33] и кардиотропных эффектах [15, 30]. Его введение повышает порог болевой чувствительности [27, 32, 40] и облегчает процессы мозговой деятельности крыс при наличии пост-реанимационной патологии [1]. Инъекция синтетического аналога КТФ в желудочки мозга крыс подавляет тета- и альфа-ритмы ЭЭГ [6]. Однако физиологические аспекты действия КТФ на интегративную деятельность мозга остаются практически не исследованными. Ранее нами была выявлено нейромодуляторное влияние КТФ на поведение крыс и золотых рыбок [13, 29].

Цель настоящего исследования состояла в изучении действия дипептида киоторфина на исследовательское поведение, ориентировочную реакцию на сенсорные стимулы различной модальности, реак-

тивность к действию стрессующего звукового раздражителя у животных, различающихся по возбудимости центральной нервной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 52 крысах-самцах линии Вистар и 24 крысах линии Крушинского—Молодкиной (КМ) массой 200—220 г. Животных линии КМ характеризует высокий уровень возбудимости ЦНС, предъявление звукового раздражителя является для них стресс-стимулом и провоцирует у них развитие тонико-клонических судорог [9, 14].

Крысы линии Вистар были разделены на 5 групп. Животные первой группы ($n = 17$), контрольной, получали инъекцию физиологического раствора. Животным экспериментальных групп вводили КТФ (Сигма, США) в дозах 30 (Группа 2, $n = 6$), 100 (Группа 3, $n = 6$), 300 (Группа 4, $n = 11$) и 500 (Группа 5, $n = 12$) мкг/кг. Крысы КМ использованы в поведенческих экспериментах дважды с интервалом не менее 10 дней. В первом эксперименте все животные получали инъекцию физиологического раствора (контрольная группа, $n = 24$). Во втором эксперименте они были разделены на группы, получавшие инъекции КТФ в дозах: 30 ($n = 6$), 100 ($n = 6$), 300 ($n = 8$) и 500 ($n = 4$) мкг/кг. Препараты вводили интраперитонеально за 15 мин до начала опыта.

Исследовательскую активность крыс тестировали с использованием методики открытого поля [35]. Эксперименты проводили с 9.00 до 11.00. Открытое поле размером 100 × 100 см было расчерчено на 100 квадратов и ярко освещено лампой 200 Вт, расположенной на высоте 1 м от его центра. Наблюдение за поведением животных проводили в течение трех минут при ярком освещении поля, в течение одной минуты — при рассеянном его освещении. Учитывали величину латентного периода начала активности животных, число пересеченных квадратов в качестве показателя горизонтальной исследовательской реакции и число вертикальных стоек в качестве показателя вертикальной исследовательской реакции.

Реакцию ориентации к стимулам различной модальности или чувствительность животных к сенсорным раздражителям оценивали по методике Маршалла [31] в нашей модификации [12]. Опыты начинали после 15-минутной адаптации животных, помещенных на приподнятую над полом площадку размером 15 × 12 см. При тестировании реакции на соматосенсорное раздражение волоски Фрея с

силой давления 2 г/см² прикладывали к девяти областям правой и левой сторон тела. Величину реакции ориентации подсчитывали как среднее значение ответов на соматосенсорные стимулы, приложенные ко всем 18 участкам тела. Для оценки реакции на зрительные стимулы контрастно окрашенный квадрат размером 5 × 5 см перемещали попеременно через зрительное поле каждого глаза. Для оценки реакции ориентации на обонятельные стимулы животным предъявляли пахучий раздражитель, который перемещали попеременно с обеих сторон головы. При этом не допускалось касания вибрисс. Степень ориентации к сенсорным стимулам определяли по 4-х-балльной шкале (от 0 до 3-х баллов).

Оценку эпилептиформной активности крыс линии КМ мы проводили в звукоизолированной камере. Звуковой сигнал интенсивностью 100 дБ животному предъявляли до начала у него клонических судорог. Учитывали латентный период начала двигательного возбуждения в ответ на действие звука и время начала судорожного припадка и его интенсивность по 5-балльной шкале Крушинского: 0 — отсутствие реакции в течение звуковой экспозиции, 1 — двигательное возбуждение, характеризующееся беспорядочным бегом и прыжками, 3 — двигательное возбуждение с падением на брюшко и клоническими судорогами, 4 — тонические судороги всей мускулатуры [9].

Достоверность различия данных контрольной и экспериментальных групп оценивали по U-критерию Вилкоксона—Манна—Уитни с помощью программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В открытом поле изменение показателей исследовательского поведения у крыс линии Вистар развивается при введении КТФ в дозе 200—300 мкг/кг (рис. 1). Латентный период начала реакции у них увеличивается в 1,5—2 раза ($P < 0,05$), число пересеченных квадратов понижается на 45—56 % ($P < 0,05$), число вертикальных стоек — на 60—82 % ($P < 0,05$) по сравнению с группой контрольных животных, получавших инъекцию физиологического раствора. КТФ в дозе 30 и 100 мкг/кг у крыс линии Вистар не оказывает влияния на проявление этой реакции (рис. 1).

В отличие от этого, у крыс линии КМ влияние КТФ на показатели исследовательского поведения в открытом поле более выражено. Достоверно значимое понижение на 50 % ($P < 0,05$) показателей горизонтальной исследовательской реакции, на 54 % ($P < 0,05$) показателей вертикальной исследовательской реакции у крыс КМ развивается при введении пептида в дозе 30 мкг/кг (рис. 1). На фоне введения более высоких доз КТФ тормозное его влияние на исследовательское поведение животных усиливается. Таким образом, эффект КТФ на исследовательское поведение проявляется у животных обеих линий и проявляется в дозозависимой манере.

В условиях изменения освещенности открытого поля у крыс линии Вистар контрольной группы наблюдается восстановление исследовательской реакции до 85,1 % от исходного уровня, у контрольных крыс линии КМ — до 81,4 %. Введение крысам линии Вистар КТФ в дозе 30 мкг/кг практически не

Таблица 1

Влияние кноторфина (КТФ) на изменение ориентировочной реакции, вызванное ослаблением освещенности открытого поля, у крыс линий Вистар и Крушинского—Молодкиной (КМ)

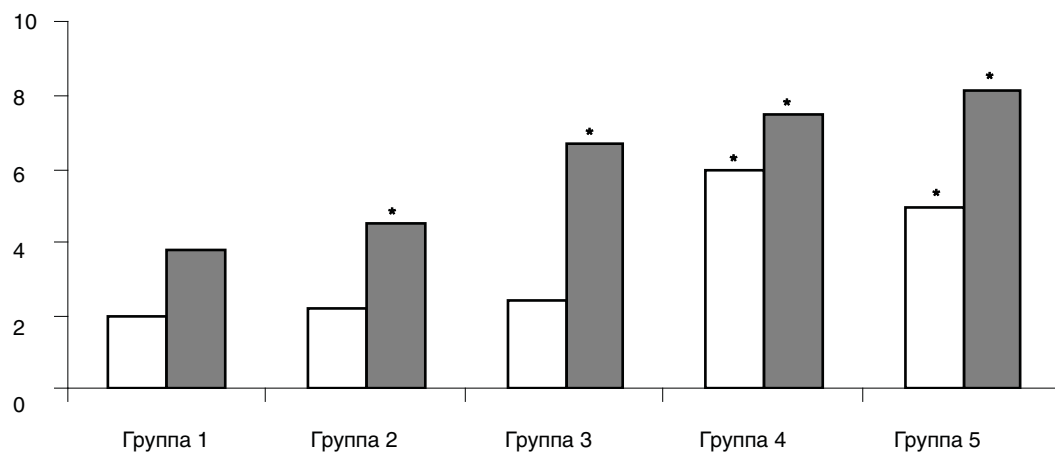
Группа		Крысы линии Вистар		Крысы линии КМ	
		п	Изменение ориентировочной реакции	п	Изменение ориентировочной реакции
Доза					
Контроль		17	85,1 %	24	81,4 %
КТФ	30 мкг/кг	6	83,4 %	6	67,3 %
	100 мкг/кг	6	63,2 %	6	54,2 %*
	300 мкг/кг	11	56,8 %*	8	46,6 %*
	500 мкг/кг	12	13,4 %*	4	8,7 %*

Примечание: Достоверность различий показателей между контрольными животными и получавшими КТФ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни: * — $p < 0,05$.

2704

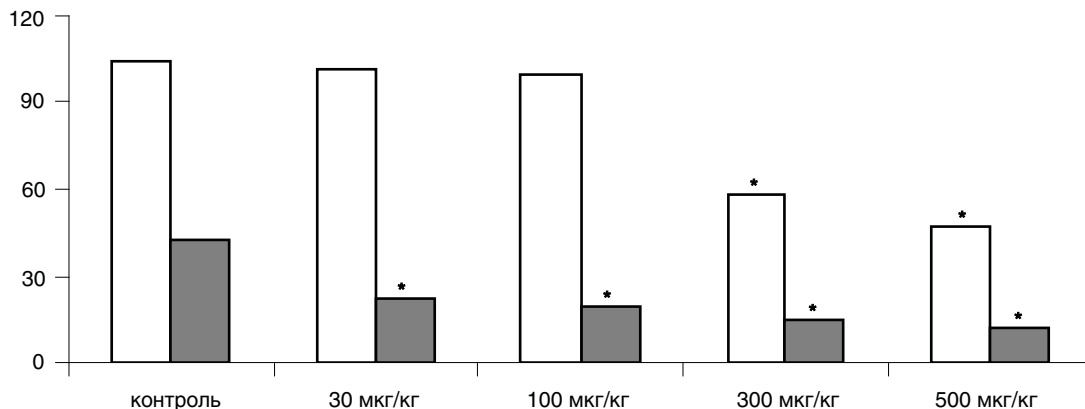
А

Латентный период, с



Б

Число квадратов



В

Число стоек

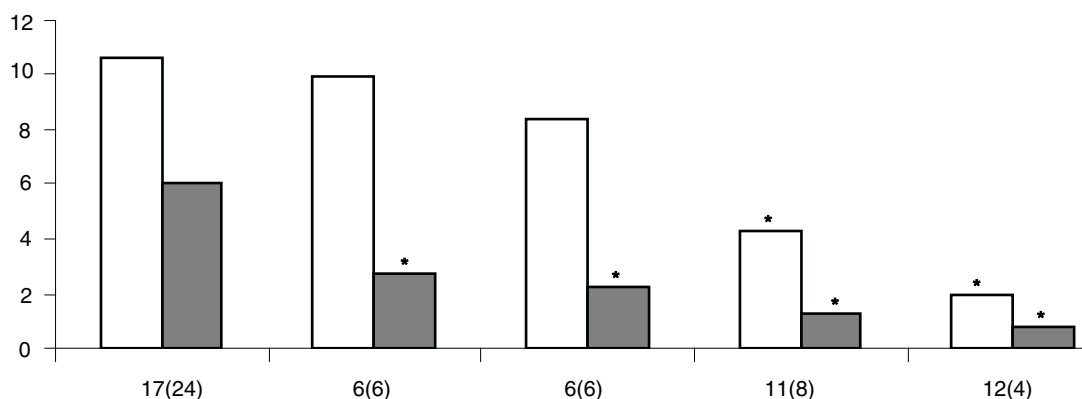


Рис. 1

Влияние КТФ на поведение крыс линий Вистар и Крушинского–Молодкиной в открытом поле

А — латентный период начала реакции, с; Б — число пересеченных за три мин. квадратов; В — число вертикальных стоек. Условные обозначения: белые столбики: крысы линии Вистар, серые столбики: крысы линии КМ. Достоверность различий показателей между контрольными животными и получавшими КТФ по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни: * — $p < 0,05$.

оказывает влияния на характер ее изменения. При увеличении дозы пептида уровень восстановления реакции у них понижается по сравнению с контролем и при введении КТФ в дозе 500 мкг/кг не превышает 13,4 % от контрольного. У крыс линии КМ в аналогичных условиях процесс ответной перестройки исследовательской реакции в открытом поле нарушается уже при введении КТФ в дозе 30 мкг/кг. Эти нарушения нарастают при увеличении дозы и на всем протяжении опытов выражены сильнее, чем у крыс линии Вистар (табл. 1).

Показано, что характер влияния КТФ на уровень реакции ориентации к сенсорным стимулам различной модальности у крыс линии Вистар зависит от дозы исследуемого пептида (табл. 2). КТФ, введенный в дозе 30 и 100 мкг/кг, не оказывает влияния на ее проявление. При увеличении дозы пептида до 300 мкг/кг отмечается достоверное угнетение реакции ориентации к действию тактильных, зрительных и обонятельных стимулов. У крыс линии КМ ослабление реакции ориентации к действию тактильных, зрительных и обонятельных стимулов выражено сильнее и развивается уже при введении им дипептида в дозе 30 и 100 мкг/кг (табл. 2).

Предъявление звукового раздражителя у крыс линии Вистар не сопровождается изменениями поведения, большинство животных на звуковое раздражение реагирует появлением реакции замирания, груминга, подергивания ушей или слабой ориентировочной реакцией. Напротив, крысы линии КМ в

ответ на включение звонка реагируют клонико-тоническим судорожным припадком с очень коротким латентным периодом. Предварительное введение китторфина в дозе 500 мкг/кг сопровождается у крыс линии КМ ослаблением судорожной активности, выраженным противосудорожным эффектом, наблюдаемым по всем исследованным параметрам их двигательного ответа (рис. 2). У них отмечено достоверное увеличение латентного периода начала двигательного возбуждения в 2,3 раза ($P < 0,05$) и латентного периода начала судорожной активности — в 2,6 раза ($P < 0,05$). Интенсивность судорожного припадка у крыс КМ на фоне введения КТФ достоверно уменьшалась на 34 %.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что дипептид КТФ является высокоэффективным регулятором поведения животных. Обнаружено также, что характер и глубина его воздействия зависят от дозы и определяются генотипом животного. Так, у крыс линии КМ, отличающихся высокой возбудимостью и слабым тормозным процессом, характеризующихся нарушением равновесия процессов возбуждения и торможения, которое в значительной степени определяет реакцию животного на внешние воздействия, эффекты КТФ проявлялись сильнее и при введении его в меньших дозах, чем у крыс линии Вистар. Это можно было наблюдать при анализе поведения животных в открытом поле: адаптивная реакция замирания у крыс линии КМ развивалась на фоне введения

Таблица 2

Влияние китторфина (КТФ) на уровень ориентации крыс генетически различных линий к действию сенсорных стимулов различной модальности

Линия крыс	Группа	Число крыс в группе	Модальность стимулов		
			Тактильные стимулы	Зрительные стимулы	Обонятельные стимулы
Линия Вистар	Контроль	17	1,46	2,72	2,53
	КТФ, 30	6	1,37	2,21	2,72
	КТФ, 100	6	1,32	1,85	1,94
	КТФ, 300	11	0,29*	0,96*	0,25*
	КТФ, 500	12	0,17*	0,56*	0,21*
Линия Крушинского–Молодкиной	Контроль	24	1,30	2,19	2,17
	КТФ, 30	6	0,72*	1,69*	1,87*
	КТФ, 100	6	0,57*	1,56*	1,66*
	КТФ, 300	8	0,33*	1,22*	1,53*
	КТФ, 500	4	0,15*	1,06*	1,38*

Примечание: Достоверность отличий показателей между контрольными животными и получавшими КТФ по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни: * — $p < 0,05$.

животным КТФ в дозе 30 мкг/кг, в то время как у крыс линии Вистар — при введении препарата в дозе на порядок выше (300 мкг/кг). Усиление тормозной реакции на фоне введения дипептида у животных обеих линий отмечено и в условиях предъявления им сенсорных стимулов различной модальности. В условиях действия сильного стрессорирующего звукового раздражителя, вызывающего у крыс КМ развитие эпилептиформного приступа, введение животным КТФ достоверно ослабляло уровень судорожной готовности. У животных на фоне введения дипептида возрастал латентный период возникновения припадка, а также достоверно снижалась его интенсивность. При внутрижелудочковом введении КТФ противосудорожный эффект был отмечен также на модели судорог, вызываемых введением пентилентетразола [19] и введением каиновой кислоты при пикротоксиновом киндлинге [2].

Известно, что КТФ активирует эндогенную опиоидную систему, что проявляется в налоксончувствительном характере антиноцицептивного и регуляторного эффекта [17, 40] или в непрямом влиянии на опиоды через усиление выброса мет-энкефалина [19, 26]. Можно предположить, что противосудорожное действие КТФ опосредуется через опиоидную систему мозга, которая, как показано, функционально

тесно связана с серотонергической [21, 24, 32], норадренергической [32, 38], дофаминергической [34] и другими нейромедиаторными системами. Известно, что животные линии КМ отличаются от крыс линии Вистар более высоким уровнем содержания серотонина и его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) — в височной коре, гиппокампе и продолговатом мозге [8]. При этом в стриатной системе мозга крыс, предрасположенных к аудиогенным судорогам, содержание дофамина и его метаболита — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) — повышено на 25 и 31 %, а уровень норадреналина и метаболита — гомованилиновой кислоты (ГВК) — снижен на 29 и 47 % соответственно [8]. Показано, что позитивные эффекты антиконвульсанта карбамазина у крыс линии КМ сопровождались нормализацией активности моноаминергических систем мозга [8].

Это позволяет предположить, что может быть задействован и другой путь, по которому КТФ оказывает регулирующее влияние на ЦНС, а именно через механизмы реципрокности опиоидной системы с моноаминами, играющими важную роль в регуляции интегративной деятельности мозга зимоспящих животных [12]. Нельзя исключить вовлеченность серотонин-, дофамин- и норадренерги-

Время, с

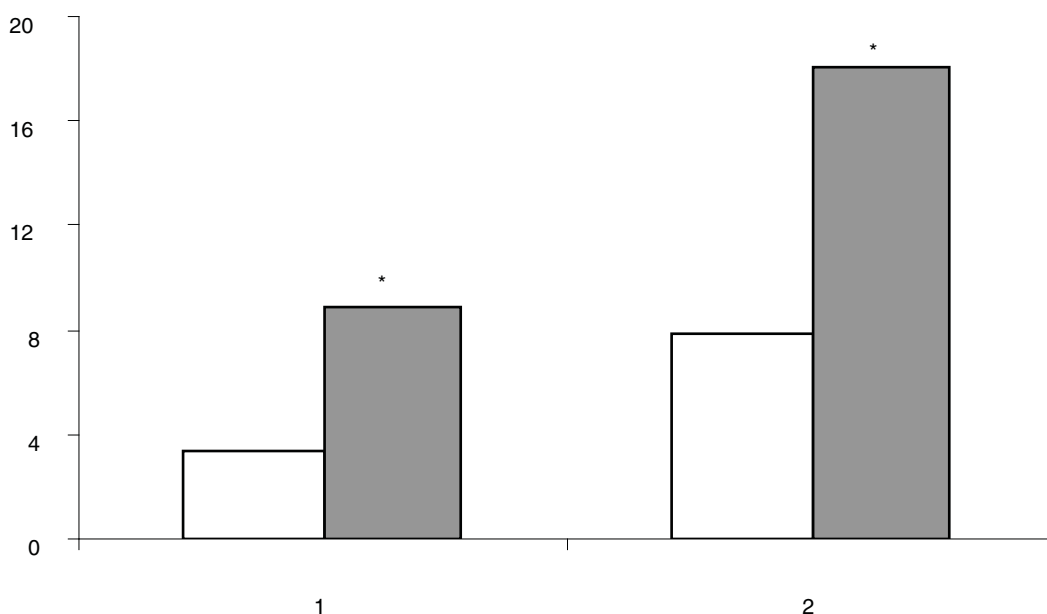


Рис. 2

Влияние КТФ на показатели эпилептической активности крыс линии Крушинского–Молодкиной

1 — латентный период начала двигательного возбуждения, с; 2 — время начала судорожно припадка, с.

Условные обозначения: белые столбики — контроль (n = 12), серые столбики — опыт (n = 11).

Достоверность отличий показателей между контрольными животными и получавшими КТФ по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни:

* —

ческой систем мозга как в механизмы противосудорожного действия КТФ, так и в механизмы его модулирующего влияния на поведение животных, наиболее ярко выраженное у крыс линии КМ, характеризующихся патологическим дисбалансом активности моноаминергических систем мозга. Таким образом, наблюдаемые эффекты КТФ могут быть опосредованы через опиоидную систему мозга, либо включать опиоиднезависимые механизмы, определяемые его влиянием на нейромедиаторные системы, подтверждением чего служат наши данные о потенцирующем влиянии КТФ на серотонергическую трансмиссию [13, 29].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что КТФ обладает седативным эффектом, понижая у крыс генетически различных линий уровень исследовательской активности в открытом поле и уровень их ориентации по отношению к действию тактильных, зрительных и обонятельных сенсорных стимулов. У крыс линии КМ, характеризующихся дисбалансом активности моноаминергических систем мозга, действие КТФ на интегративную деятельность мозга проявлялось в дозах на порядок меньше, чем у Вистар. Более того, на фоне введения киоторфина у крыс линии КМ повышалась устойчивость к аудиогенному стрессу.

ВЫВОДЫ

1. КТФ обладает седативным эффектом, понижая у крыс генетически различных линий уровень исследовательской активности в открытом поле и уровень их ориентации к действию сенсорных стимулов различной модальности. Эффект имеет дозозависимый характер.

2. Действие КТФ на интегративную деятельность мозга крыс линии КМ, характеризующихся дисбалансом активности моноаминергических систем мозга проявляется в дозах на порядок меньше, чем у крыс линии Вистар.

3. У крыс линии КМ введение киоторфина повышает устойчивость к аудиогенному стрессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврущенко М.В., Саморукова И.В., Мороз В.В. и др. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2003. № 2. С. 27–29.
2. Брусенцов А.И. Действие киоторфина на судорожную активность, вызванную каиновой кислотой во вре-

мя киндлинга. // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 84, № 1–2. С. 115–118.

3. Емельянова Т.Е., Усенко А.Б., Ушаков В.В. и др. Влияние киоторфина и некиоторфина на терморегуляцию крыс при различных температурах внешней среды / Эколого-физиологические характеристики природных гипометаболических состояний. Пушчино: ОНТИ НЦБИ РАН, 1992. С. 132–137.

4. Зуйков А.В., Семенова Т.П., Козловский И.И., Захарова Н.М. и др. Адаптивное поведение и состояние функциональной активности эндогенной опиоидной системы. // Психофармакол. биол. наркол. 2009. Т. 9, № 1–2. С. 2510–2516.

5. Иванов К.П. Жизнь при минимальных расходах энергии. // Усп. физиол. наук. 2008. Т. 39, № 1. С. 42–54.

6. Игнатьев Д.А., Гордон Р.Я., Патрушев И.В., Попов В.И. Функциональное состояние головного мозга зимоспящих и незимоспящих при различных температурах мозга. // Усп. физиол. наук. 2012. Т. 43, № 1. С. 48–74.

7. Коломицева И.К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих. // Биохимия. 2011. Т. 76, № 76. С. 1604–1614.

8. Косачева Е.С., Кудрин В.С., Федотова И.Б. и др. Действие карбамазепина на содержание моноаминов и их метаболитов в мозговых структурах крыс с аудиогенной эпилепсией. // Эксперим. клин. фармакол. 1998. Т. 61, № 3. С. 25–27.

9. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Изд-во МГУ, 1960. 264 с.

10. Онуфриев М.В., Кличханов Н.К., Семенова Т.П., Захарова Н.М. и др. Особенности свободнорадикальных процессов в мозге якутских сусликов на различных стадиях гибернационного цикла. // В кн. Модернизация науки и образования. / Под ред. Е.К. Айдаркина и Э.З. Эмирбекова. Ростов-на-Дону–Махачкала: Изд-во И.П. Овчинников, 2011. С. 70–75.

11. Пастухов Ю.Ф. Сон и оцепенение. // ВИНТИ. Физиология человека и животных. М., 1986. Т. 31. С. 59–110.

12. Семенова Т.П. Особенности моноаминергической регуляции высшей нервной деятельности гибернирующих животных (*Spermophilus undulatus*). // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54, № 2. С. 17–182.

13. Семенова Т.П., Медвинская Н.И. Роль серотонинергической системы мозга в механизмах влияния киоторфина на поведение животных. // Журн. высш. нервн. деят. 1996. Т. 46, № 1. С. 170–172.

14. Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Крысы линии Крушинского–Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. // Журн. высш. нервн. деят. 2006. Т. 56, № 3. С. 298–316.

15. Харченко И.Б., Зиганшин Р.Х., Волков А.В. и др. Пептиды зимоспящих — некиоторфин и киоторфин — положительно влияют на процессы сердечно-легочной и мозговой реанимации у крыс после 12-минутной остановки сердца. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 123, № 5. С. 517–520.

16. Штарк М.Б. Мозг гибернаторов. Новосибирск: Наука, 1970. 240 с.

17. Bean A.J., Vaught J.L. [D-Arg]Kyotorphin-induced ipsilateral rotation: evidence for in vivo effects independent of Met-enkephalin release. Brain Res. 1984; 321(2): 327–331.

18. Beckman A.L. Functional aspects of brain opioid systems of hibernation. In: Living in the Cold. Eds. Heller H.C. Sf. Al. New York: Elsevier, 1986. P. 225–234.

19. Bocheva A.I., Dzambazova-Maximova E.B. Effect of kyotorphin and analoges on nociception and pentilenetetrazole seizures. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2004; 46(1): 40–44.
20. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2010. *Peptides*. 2011; 32(54): 2522–2552.
21. Brenchat A., Ejarque M., Zamanillo D. et al. Potentiation of morphine analgesia by adjuvant activation of 5-HT7 receptors. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 116(4): 388–391.
22. Drew K.L. Neuroprotective adaptations in hibernation: therapeutic implications for ishchemia — reperfusion, traumatic injury and neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol. Med.* 2001; 31: 563–573.
23. Feng Y, He X, Yang Y. et al. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets*. 2012; 13(2): 230–46.
24. Graeff F.G. New perspective on the pathophysiology of panic: merging serotonin and opioids in the periaqueductal gray. *Braz. J. Biol. Res.* 2012; 45(4): 366–375.
25. Heller, H.C., Krilowitez, B.L. and Kilduff, T.S. Neural mechanisms controlling hibernation. London: Libbey, 1989. P. 447–459.
26. Janitski P.K., Lipkovski A.W. Kyotorphin and D-kyotorphin stimulate met-enkephalin release from rat striatum *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 1983; 43(1): 73–77.
27. Inoue M., Yamada T., Ueda H. Low dose of kyotorphin (tyrosine–arginine) induces nociceptive responses through a substance P release nociceptor endings. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999; 69(2): 302–305.
28. Janitski P.K., Lipkovski A.W. Kyotorphin and D-kyotorphin stimulate met-enkephalin release from rat striatum *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 1983; 43(1): 73–77.
29. Kolaeva S.G., Semenova T.P., Santalova I.M. et al. Effects of L-tyrosyl-L-arginine (Kyotorphin) on the behavior of rats and goldfish. *Peptides*. 2000; 21(9): 1331–1336.
30. Li Y., Saito Y., Suzuki M. Kyotorphin has a novel action on rat cardiac muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339(3): 805–809.
31. Marshall J.F. and Teitelbaum P. Further analysis of sensory inattention following lateral hypothalamic damage in rats. *J. Comp. Psychol.* 1974; 86: 375–395.
32. Ochi T., Ohkubo Y., Mutoh S. The spinal antinociceptive effect of kyotorphin in mice: involvement of the descending noradrenergic and serotonergic systems. *Neurosci. Lett.* 2002; 329(2): 193–196.
33. Sakurada T., Sakurada S., Watanabe S. Action of intracerebroventricular administration of kyotorphin and an analog on thermoregulation in the mouse. *Peptides*. 1983; 4(6): 859–863.
34. Schad C.F., Justice J.B., Holtzman S.G. Endogenous opioids in dopaminergic cell body regions modulate amphetamine — induced increases in extracellular dopamine levels in the terminal regions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300(2): 1032–1038.
35. Semenova T.P., Kozlovskaya M.M., Zuikov A.V. et al. Seasonal effects of selank on the behavior of hibernating animals. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2005; 140(6): 705–707.
36. Sonneborn J.S., Gottsch H, Cubin E. et al. Alternative strategy for stress tolerance: opioids. *J. of Gerontology: biological sciences*. 2004; 59A(5): 433–440.
37. Storey K.B., Storey J.M. Metabolic rate depression in animals: transcriptional and translational controls. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2004; 79: 207–233.
38. Tanaka M., Yoshida M., Emoto H et al. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amigdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studie. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 405(1–3): 397–406.
39. Van Breukelen F., Martin S.L. Invited review: molecular adaptations in mammalian hibernators: unique adaptations or generalized responses? *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 2640–2647.
40. Wang C., Zhao M., Yang J., Peng S. Synthesis and analgetic effects of kyothorphan-steroid linkers. *Steroids* 2001; 66(11): 811–815.

Semenova TP, Zakharova NM, Martynov AA. [Role of Kyotorphin in the Regulation of Different Strains Rats Behavior]. *Psychopharmacol Biol Narcol.* 2012;12 (1–2):2701-2708. Epub 30 August 2012. Russian

Institute of Cell Biophysics Russian Academy of Sciences, Laboratory of the Natural Hypometabolic States; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow district, 142290, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. It has been established that the endogenous opiates and peptides play important role in the regulation of integrative brain activity and stress resistance in numerous species. In this study we present the effects of the opiate dipeptide kyotorphin (Tyr–Arg) on exploratory behavior of different strains rats and their reactivity to acoustic stress-stimuli.

METHODS. The animals of experimental groups have received the injections of kyotorphin (KTP) in doses: 30, 100, 200, 300 and 500 mg/kg, i/p, 15 min before experiment. The experiments were performed on two strains of rats: Wistar (n = 52) and Krushinskii–Molodkina (n = 24).

RESULTS. It was shown that kyotorphin demonstrated sedative effect: inhibited all parameters of exploratory activity in the open field and animal orientation to sensory stimuli of different modality: tactile, visual and odor. In the KM rats, who characterize of the disbalance of monoaminergic brain system activity, the effect of KTP on integrative brain activity was stronger, than in Wistar rats. The injection of KTP increased the resistance of KM rats to acoustic stress-stimuli.

CONCLUSIONS. The results demonstrate that opioid dipeptide KTP is a effective regulator of animal behavior with components of sedative and anticonvulsive activity.

KEY WORDS: Kyotorphin; Sedative effect; Wistar strain; Krushinskii–Molodkina strain; Hibernation; Opiates; Monoamines; Exploratory behavior; Stress; Audiogenic seizures

Correspondence to: Nadezhda M. Zakharova
Institute of Cell Biophysics Russian Academy of Sciences;
3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow district, 142290, Russia
e-mail: n.m.zakharova@gmail.com

Epub 2012 Aug 30. In Russian © PPBN
<http://www.psychopharmacology.ru/index.php/PPBN/article/view/1057>
<http://www.eLibrary.ru>