

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.822.1; 615.076.9

**ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ЭНДОГЕННОГО МОДУЛЯТОРА СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ
СИСТЕМЫ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИН-МОДУЛИНА
НА ПОВЕДЕНИЕ БЕЛЫХ КРЫС****О.И. Рудько, Н.И. Сергеева, Л.А. Андреева*, Р.А. Данилова***(кафедра высшей нервной деятельности; e-mail: 9395001@mail.ru)*

В статье представлены результаты исследований на крысах малоизученного эндогенного пептида 5-гидрокситриптамиин-модулина (Leu-Ser-Ala-Leu), специфически взаимодействующего с 5-HT_{1B}-ауто- и гетерорецепторами. Полученные данные о длительном анксиолитическом и противодепрессивном эффекте 5-НТ-модулина при интраназальном введении свидетельствуют о существенной роли эндогенного 5-НТ-модулина в модуляции тревожного и депрессивного поведения.

Ключевые слова: серотонин, 5-гидрокситриптамиин-модулин, 5-HT_{1B} рецепторы, тревожность, депрессия, поведение, крысы.

В сложном механизме развития патологической тревожности и депрессии важная роль отводится эндогенным регуляторам серотонинергической и дофаминергической трансмиссии. Среди различных типов рецепторов серотонина (5-НТ) большое значение в контроле 5-НТ-функции имеют рецепторы 1_B подтипа (5-HT_{1B}), принадлежащие к самой обширной группе рецепторов 5-НТ. В качестве ауторецепторов, локализованных на терминалях серотонинергических нейронов, они ингибируют биосинтез и выделение 5-НТ, в то время как гетерорецепторы, расположенные на несеротонинергических терминалях, блокируют передачу других медиаторов, в том числе дофамина (ДА) [1–5]. Скорее всего, дисфункция именно этого типа рецепторов серотонина играет роль при нарушении адаптационных механизмов (при стрессе, депрессии, тревоге) [6, 7]. Известно, что агонисты 5-HT_{1B} рецепторов повышают уровень маркера тревожности — холецистокинина в плазме крови крыс [8], а повышенная экспрессия рецептора теоретически вносит вклад в тревожность [9]. Показано также, что мыши-нокауты по гену рецептора 5-HT_{1B} демонстрируют меньшую, чем у контрольных животных, тревожность в поведенческих тестах, однако реакция на стресс (в том числе вегетативная) у них выражена сильнее; также повышен уровень агрессии и чувствительность к кокаину и алкоголю [10–12].

Одним из модуляторов серотонинергической активности и потенциальным индуктором тревожности является относительно малоизученный эндогенный

тетрапептид 5-НТ-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), способный неконкурентно и специфично взаимодействовать с 5-HT_{1B} рецепторами [13–16].

Иммунохимические исследования с использованием специфичных поликлональных антипептидных антител показали, что 5-НТ-модулин неоднородно распределен в мозге грызунов в коре, гиппокампе, разных гипоталамических и таламических ядрах и некоторых регионах среднего мозга, таких как substantia nigra [17]. Перечисленные области мозга также содержат рецепторы серотонина 1_B подтипа, что косвенно подтверждает гипотезу о модуляции пептидом функциональной активности этих рецепторов, однако полного перекрывания областей связывания 5-НТ-модулина с 5-HT_{1B} рецепторами не обнаружено.

Существует гипотеза [5, 14, 18], предполагающая, что 5-НТ-модулин, взаимодействуя с 5-HT_{1B} рецепторами, вызывает их десенситизацию, а поскольку 5-HT_{1B} ауторецепторы ингибируют выброс серотонина, пептид в конечном счете увеличивает его высвобождение. Так, интрацеребральное введение 5-НТ-модулина вызывает десенсибилизацию 5-HT_{1B} рецепторов в substantia nigra у крыс [19], а также снимает эффект 5-HT_{1B}-агонистов в социальном тесте у мышей [14]. Помимо прочего, показано, что 5-НТ-модулин способен повышать высвобождение ДА посредством десенситизации 5-HT_{1B} гетерорецепторов, расположенных на дофаминергических окончаниях [20].

5-НТ-модулин может быть важным фактором в психологических феноменах, затрагивающих се-

* Институт генетики РАН, г. Москва.

ротонинергическую систему. С помощью метода микродиализа на крысах было продемонстрировано повышение высвобождения серотонина в ответ на стрессовую реакцию [21]. Было также показано, что острый стресс у крыс быстро вызывает десенситизацию 5-HT_{1B} рецепторов [6], также на фоне острого стресса в коре, гиппокампе и гипоталамусе было зарегистрировано увеличение уровня 5-HT-модулина [7, 22]. Предполагается, что стрессорное воздействие может вызывать высвобождение 5-HT-модулина, который уменьшает чувствительность 1_B рецепторов, увеличивая таким образом серотонинергическую активность.

Показано, что однократное введение поликлональных антител к 5-HT-модулину (пассивная иммунизация) оказывает кратковременный анксиолитический эффект на поведение мышей [3, 23]. Нами было показано, что выработка антител к 5-HT-модулину путем активной иммунизации длительно снижает уровень тревожности крыс [24], что непосредственно подтверждает участие 5-HT-модулина в контроле тревожности. На основании этих данных логично предположить, что изменение уровня эндогенного 5-HT-модулина имеет существенное значение в контроле серотонинергической активности и развитии патологических состояний и что активность 5-HT-модулина является важным недостающим звеном в понимании механизмов депрессии и страха. Однако, несмотря на довольно полную, представленную в целом ряде исследований биохимическую характеристику 5-HT-модулина, экспериментальных данных о влиянии этого пептида на поведение при прямом введении практически нет.

Поэтому целью данной работы являлось изучение эффектов 5-HT-модулина с использованием разных доз и промежутков времени между введением и тестированием. Мы использовали интраназальный способ введения как неинвазивный метод, позволяющий преодолевать гематоэнцефалический барьер и доставлять действующее вещество непосредственно в ЦНС и, следовательно, изучать эффекты его центрального введения. Исследований эффектов интраназального введения 5-HT-модулина ранее не проводилось.

Материалы и методы

Работа выполнена на белых крысах линии Wistar (*Rattus norvegicus*) массой 200 г. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Минздрав СССР, 1977). В исследованиях использован тетрапептид 5-HT-модулин (Leu-Ser-Ala-Leu), синтезированный в НИИМГ РАН канд. биол. наук Л.А. Андреевой. Для изучения поведенческих эффектов 5-HT-модулина проводилось как однократное, так и курсовое введение. 5-HT-модулин вводился однократно интраназально

в дозе 1, 5, 20 и 100 мкг/крысу в 0,1 мл физраствора. Контрольным группам вводили физиологический раствор в том же объеме. Исследования поведения проводили через 30 мин, 24 ч, 3 и 5 сут после однократного интраназального введения пептидов. Курсовое интраназальное введение 5-HT-модулина проводилось ежедневно в течение недели с использованием дозы 5-HT-модулина 100 мкг/крысу в 50 мкл физраствора. Контрольная группа животных получала только физраствор.

Поведенческое исследование проводилось с использованием следующих тестов.

1. Для выявления компонентов тревожности и страха в поведении крыс был использован приподнятый крестообразный лабиринт [25]. В течение 5 мин в крестообразном лабиринте регистрировали такие показатели, как число выходов на открытые лучи и время пребывания на них, число переходов по закрытым лучам, поведение риска, количество стоек, время замирания и другие параметры.

2. В тесте «Темно-светлая камера» (ТСК) после помещения крысы в светлый отсек камеры в течение 5 мин регистрировали латентный период ухода в темный отсек, количество выходов и выглядываний в светлый отсек и проведенное в нем время.

3. Склонность крыс к развитию депрессивноподобного состояния оценивали по методике Порсолята в тесте неизбежного плавания [26]. В течение 10 мин с использованием компьютерной программы регистрировали продолжительность активного (энергичные движения всеми лапами) и пассивного (слабые гребки задними лапами) плавания, а также иммобилизации — неподвижности животного.

Для статистической обработки были использованы непараметрические критерии Вилкоксона—Манна—Уитни и Фишера.

Результаты и обсуждение

При тестировании крыс в приподнятом крестообразном лабиринте через 30 мин после однократного интраназального введения 5-HT-модулина в дозе 1 мкг/крысу нами отмечалось увеличение показателей, свидетельствующих о наличии определенного анксиолитического эффекта (число выходов и время пребывания на открытых лучах, переходы по лучам, стойки и поведение риска). Однако изменения были мало выражены и статистически не значимы.

При введении пептида в дозах 5 и 20 мкг/крысу в приподнятом крестообразном лабиринте статистически значимо увеличивались все показатели активности животных и статистически значимо уменьшалось время замирания, что свидетельствует о выраженном анксиолитическом эффекте. В то же время наблюдаемый анксиолитический эффект сходил на нет через сутки после введения пептида. Поэтому в дальнейшей работе мы использовали дозу 100 мкг/крысу, дающую хорошо выраженный и продолжительный анксиолитический эффект.

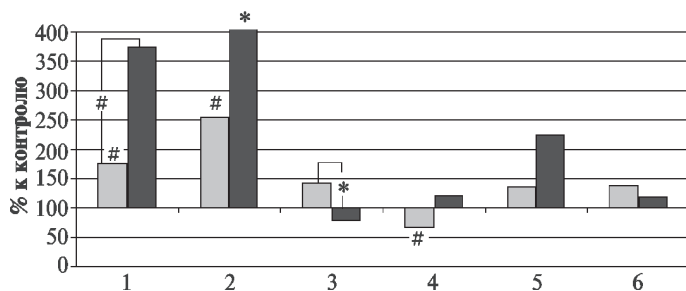


Рис. 1. Показатели поведения крыс в крестообразном приподнятом лабиринте после интраназального введения 100 мкг 5-НТ-модулина на крысу (% от контроля).

Светлые столбики — 30 мин после введения, темные столбики — 24 ч после введения. 1 — количество выходов на открытые лучи; 2 — время, проведенное на открытых лучах; 3 — число выглядываний; 4 — время замирания; 5 — поведение риска; 6 — стойки.

* — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни; # — $p < 0,05$ по критерию Фишера

В приподнятом крестообразном лабиринте статистически значимо увеличивалось количество выходов на открытые лучи лабиринта и время, проведенное на открытых лучах. Помимо этого наблюдалось увеличение числа стоек, случаев поведения риска, числа выглядываний (рис. 1). Также статистически значимым было уменьшение времени замирания.

Через 24 ч после введения 100 мкг 5-НТ-модулина наблюдались еще более выраженные изменения в поведении животных, указывающие на анксиолитический эффект: увеличивались такие параметры, как число выходов на открытые лучи и время, проведенное на них, число поведений риска. Кроме того, следует особо отметить, что эти параметры увеличивались не только по отношению к контрольной группе, но и по отношению к группе животных, которым 5-НТ-модулин был введен интраназально за 30 мин до опыта, т.е. анксиолитический эффект пептида не только сохранялся, но и усиливался.

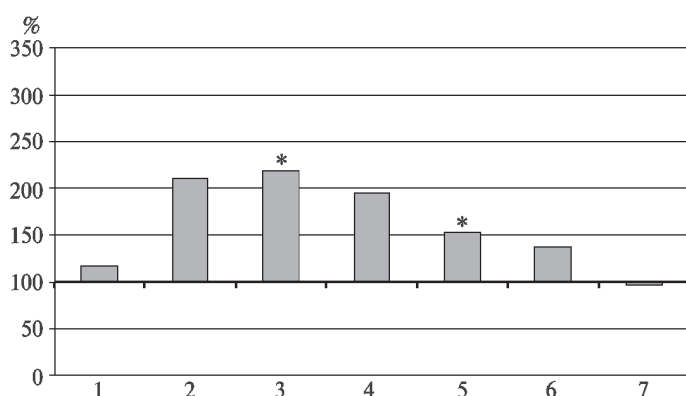


Рис. 2. Показатели поведения крыс в крестообразном приподнятом лабиринте через 3 сут после интраназального введения 5-НТ-модулина (% от контроля). 1 — количество выходов на открытые лучи; 2 — время, проведенное на открытых лучах; 3 — число выглядываний; 4 — число переходов по закрытым лучам; 5 — поведение риска; 6 — стойки; 7 — время замирания.

* — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни

Сохранение анксиолитического эффекта прослеживалось до 3 сут (рис. 2), а следовые эффекты отмечались до 5 сут после введения 5-НТ-модулина.

При использовании другого теста (темно-светлой камеры) через 24 ч после введения 5-НТ-модулина нами отмечалось статистически значимое увеличение времени до захода в темный отсек (288%, $p < 0,05$), числа выходов на свет и времени пребывания на свету (146% и 214% контроля соответственно), что также свидетельствует об анксиолитическом эффекте пептида.

Снижение времени замирания, наблюдаемое в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”, свидетельствует об определенном антидепрессивном эффекте 5-НТ-модулина, наличие которого было проверено в тесте Порсолята.

В тесте неизбежного плавания у экспериментальной группы наблюдалось статистически значимое снижение времени иммобилизации, которое также сохранялось на протяжении суток после введения как в случае первичного, так и повторного тестирования (рис. 3). Наблюдаемые изменения позволяют говорить не только об анксиолитическом, но и о продолжительном противодепрессивном эффекте 5-НТ-модулина при интраназальном введении.

Были также проведены исследования курсового введения 5-НТ-модулина с целью выяснить, не приводит ли многократное введение пептида к усилению анксиолитического эффекта, наблюдаемого при однократном интраназальном введении. Курсовое введение 5-НТ-модулина также сопровождалось выраженными статистически значимыми анксиолитическими изменениями в поведении животных: в тесте приподнятый крестообразный лабиринт статистически значимо увеличивалось число выглядываний на открытые лучи, переходов между закрытыми лучами, поведений риска и стоек. Одновременно с этим наблюдалось и статистически значимое снижение

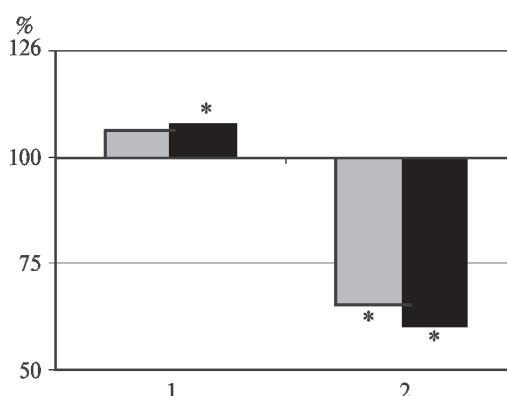


Рис. 3. Показатели поведения крыс в тесте неизбежного плавания после интраназального введения 5-НТ-модулина в дозе 100 мкг/крысу (% от контроля).

Светлые столбики — 30 мин после введения, темные столбики — 24 ч после введения. 1 — периоды двигательной активности (активное и пассивное плавание); 2 — время иммобилизации.

* — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни

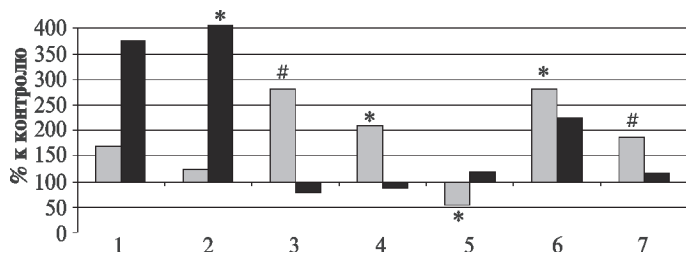


Рис. 4. Показатели поведения крыс в крестообразном приподнятом лабиринте после курсового интраназального введения 5-НТ-модулина (% от контроля). Для сравнения приведены данные, полученные через 24 ч после однократного интраназального введения 5-НТ-модулина.

Светлые столбики — курсовое введение, темные столбики — 24 ч после однократного интраназального введения. 1 — количество выходов на открытые лучи; 2 — время, проведенное на открытых лучах; 3 — число выглядываний; 4 — число переходов по закрытым лучам; 5 — время замирания; 6 — поведение риска; 7 — стойки.

* — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни, # — $p < 0,05$ по критерию Фишера

времени замирания по сравнению с контрольной группой (рис. 4). Заметим, что, хотя нами не отмечалось выраженного усиления анксиолитического эффекта после курсового введения по сравнению с однократным, поведение крыс, которым 5-НТ-модулин вводился в течение недели, было более однородным: разброс значений исследуемых параметров внутри группы был меньше, чем в другой экспериментальной группе.

Таким образом, 5НТ-модулин при однократном интраназальном введении способен индуцировать выраженные анксиолитические и противодепрессивные эффекты, сохраняющиеся в течение от одного дня до трех суток. Эти результаты согласуются с показанными нами ранее длительными (до 10 сут)

эффектами однократного введения другого малого эндогенного пептида — ХЦК-4 [27], а также с некоторыми другими работами [28–31] и позволяют предположить, что отставленные эффекты короткоживущих пептидов не столь редки, как представлялось ранее. Скорее всего, имеет место общая закономерность в функционировании рецепторов: возникновение их длительной десенсибилизации или гиперсенсибилизации при воздействии введенного извне пептида [32, 33]. Также нельзя исключить, что отставленные эффекты указанных пептидов осуществляются на уровне изменения функциональной активности дофаминергической системы, так как и ХЦК_B и 5-НТ_{1B} рецепторы принимают активное участие в регуляции дофаминергической трансмиссии. Однако данные предположения требуют дальнейшего детального изучения.

Выводы

Таким образом, нами экспериментально продемонстрирован ряд эффектов однократного и курсового интраназального введения нового эндогенного пептида 5-НТ-модулина, позволяющих говорить о его длительном анксиолитическом и противодепрессивном действии. Наиболее эффективной дозой стоит признать 100 мкг/крысу. Наблюдаемый нами выраженный анксиолитический эффект 5-НТ-модулина не только подтверждает имеющиеся предположения о существенной роли пептида в модуляции тревожности и депрессии, но и подсказывает возможные направления дальнейших исследований в разработке новых средств лечения состояний, связанных с повышенной тревожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raiteri M., Maura G., Bonanno G., Pittaluga A. Differential pharmacology and function of two 5-HT₁ receptors modulating transmitter release in rat cerebellum // *Pharmacol. Exp. Ther.* 1986. Vol. 237. N 2. P. 644–648.
2. Maura G., Raiteri M. Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT_{1B} receptors mediating inhibition of acetylcholine release // *Europ. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 129. N 3. P. 333–337.
3. Grimaldi B., Bonnin A., Fillion M.P., Prudhomme N., Fillion G. 5-Hydroxytryptamine-moduline: a novel endogenous peptide involved in the control of anxiety // *Neuroscience*. 1999. Vol. 93. N 4. P. 1223–1225.
4. Sarhan H., Cloëz-Tayarani I., Massot O., Fillion M.P., Fillion G. 5-HT_{1B} receptors modulate release of [3H]dopamine from rat striatal synaptosomes // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999. Vol. 359. N 1. P. 40–47.
5. Moret C., Grimaldi B., Massot O., Fillion G. The role and therapeutic potential of 5-HT-moduline in psychiatry // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. 2003. Vol. 8. N 2. P. 137–146.
6. Bolanos-Jimenez F., Manhaes de Castro R.M., Seguin L., Cloëz-Tayarani I., Monneret V., Drieu K., Fillion G.

Effects of stress on the functional properties of pre- and post-synaptic 5-HT_{1B} receptors in the rat brain // *Europ. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 29. N 2–3. P. 531–540.

7. Zangen A., Overstreet D.H., Yadid G. High serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in limbic brain regions in a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment // *J. of Neurochemistry*. 1997. Vol. 69. N 6. P. 2477–2483.

8. Uvnäs-Moberg K., Ahlenius S., Alster P., Hillegaart V. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin and glucagon in the rat // *Neuroendocrinology*. 1996. Vol. 63. N 3. P. 269–274.

9. Kaiyala K.J., Vincow E.S., Sexton T.J., Neumaier J.F. 5-HT_{1B} receptor mRNA levels in dorsal raphe nucleus: inverse association with anxiety behavior in the elevated plus maze // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003. Vol. 75. N 4. P. 769–776.

10. Malleret G., Hen R., Guillou J.L., Segu L., Buhot M.C. 5-HT_{1B} receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. N 14. P. 6157–6168.

11. *Gingrich J.A., Hen R.* Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // *Psychopharmacology [Berl]*. 2001. Vol. 155. N 1. P. 1–10.
12. *Groenink L., van Bogaert M.J., van der Gugten J., Oosting R.S., Olivier B.* 5-HT_{1A} receptor and 5-HT_{1B} receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms // *Behav. Pharmacol.* 2003. Vol. 14. N 5–6. P. 369–383.
13. *Fillion G., Rousselle J.C., Massot O., Zifa E., Fillion M.P., Prudhomme N.* A new peptide, 5-HT-moduline, isolated and purified from mammalian brain specifically interacts with 5-HT_{1B/1D} receptors // *Behav. Brain Res.* 1996. Vol. 73. N 1–2. P. 313–317.
14. *Massot O., Rousselle J.C., Fillion M.P., Grimaldi B., Cloëz-Tayarani I., Fugelli A., Prudhomme N., Seguin L., Rousseau B., Plantefol M., Hen R., Fillion G.* 5-hydroxytryptamine-moduline, a new endogenous cerebral peptide, controls the serotonergic activity via its specific interaction with 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} receptors // *Molec. Pharmacol.* 1996. Vol. 50. N 4. P. 752–762.
15. *Rousselle J.C., Massot O., Delepiere M., Zifa E., Rousseau B., Fillion G.* Isolation and characterization of an endogenous peptide from rat brain interacting specifically with the serotonergic 1B receptor subtypes // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. N 2. P. 726–735.
16. *Rousselle J.C., Plantefol M., Fillion M.P., Massot O., Pauwels P.J., Fillion G.* Specific interaction of 5-HT-moduline with human 5-HT_{1b} as well as 5-HT_{1d} receptors expressed in transfected cultured cells // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1998. Vol. 358. N 3. P. 279–286.
17. *Grimaldi B., Fillion M.P., Bonnin A., Rousselle J.C., Massot O., Fillion G.* Immunocytochemical localization of neurons expressing 5-HT-moduline in the mouse brain // *Neuropharmacology*. 1997. Vol. 36. N 8. P. 1079–1087.
18. *Clénet F., Hascoët M., Fillion G., Galons H., Bourin M.* Anxiolytic profile of HG1, a 5-HT-moduline antagonist, in three mouse models of anxiety // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14. N 6. P. 449–456.
19. *Seguin L., Seznec J.C., Fillion G.* The endogenous cerebral tetrapeptide 5-HT-moduline reduces in vivo the functional activity of central 5-HT_{1B} receptors in the rat // *Neurosci Res.* 1997. Vol. 27. N 3. P. 277–280.
20. *Bentue-Ferrer D., Reymann J.M., Rousselle J.C., Massot O., Bourin M., Allain H., Fillion G.* 5-HT-moduline, a 5-HT_{1B/1D} receptor endogenous modulator, interacts with dopamine release measured in vivo by microdialysis // *Eur. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 358. N 2. P. 129–137.
21. *Shimizu N., Take S., Hori T., Oomura Y.* In vivo measurement of hypothalamic serotonin release by intracerebral microdialysis: significant enhancement by immobilization stress in rats // *Brain Res Bull.* 1992. Vol. 28. N 5. P. 727–734.
22. *Bonnin A., Grimaldi B., Fillion M.P., Fillion G.* Acute stress induces a differential increase of 5-HT-moduline [LSAL] tissue content in various rat brain areas // *Brain. Res.* 1999. Vol. 17; 825. N 1–2. P. 152–160.
23. *Grimaldi B., Fillion G.* 5-HT-moduline controls serotonergic activity: implication in neuroimmune reciprocal regulation mechanisms // *Prog. Neurobiol.* 2000. Vol. 60. N 1. P. 1–12.
24. *Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И., Обухова М.Ф., Андреева Л.А., Амелченко Е.М., Зятикова М.Ю., Сергеева Н.И.* Исследование поведенческих эффектов нового эндогенного модулятора серотонинергической системы — 5-гидрокситриптаминмодулина // *Нейрохимия*. 2008. Т. 25. № 1–2. С. 41–48.
25. *Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M.* Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // *J. Neurosci. Methods*. 1985. Vol. 14. N 3. P. 149–167.
26. *Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M.* Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. Vol. 47. N 4. P. 379–391.
27. *Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И., Обухова М.Ф., Андреева Л.А.* Долговременное действие пептидных регуляторов, отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 // *Мед. акад. журн.* 2004. Т. 4. № 1. С. 4–13.
28. *Узбеков М.Г.* Отставленный эффект тетрапептида тир-D-ala-gly-phe-NH₂ на содержание серотонина в синапсомозгах мозга кролика // *Бюл. эксперимент. биол. и мед.* 1983. Т. 95. № 2. С. 38–40.
29. *Герштейн Л.М., Доведова Е.Л., Узбеков М.Г., Голикова Т.Л., Сергутина А.В., Ашмарин И.П.* Пролонгированное действие тетрапептида на особенности обмена белков и медиаторов в отдельных микроструктурах мозга // *Нейрохимия*. 1984. Т. 3. С. 236–243.
30. *Nagahama H.* Acute and long-lasting effects of peripheral injection of caerulein and CCK-8 on the central GABAergic system in mice // *Peptides*. 1989. Vol. 10. N 6. P. 1247–1251.
31. *Harro J., Pold M., Vasar E.* Anxiogenic-like action of caerulein, a CCK-8 receptor agonist, in the mouse: influence of acute and subchronic diazepam treatment // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1990. Vol. 341. N 1–2. P. 62–67.
32. *Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И.* Исследование пролонгированного действия короткоживущих анксиогенных олигопептидов на крысах // *Биомедицина*. 2007. № 6. С. 103–110.
33. *Ashmarin I.P., Danilova R.A., Rudko O.I., Obukhova M.F., Andreeva L.A., Amelchenko E.M., Zyatikova M.Yu., Sergeeva N.I.* Studies of the behavioral effects of a novel endogenous modulator of the serotonergic system, 5-hydroxytryptamine-moduline // *Neurochemical J.* 2008. Vol. 2. N 1–2. P. 33–39.

Поступила в редакцию
16.11.10

EFFECTS OF INTRANASAL ADMINISTRATION OF ENDOGENOUS SEROTONERGIC MODULATOR — 5-HYDROXYTRYPTAMINE-MODULIN ON RATS BEHAVIOR

O.I. Rudko, N.I. Sergeyeva, L.A. Andreyeva, R.A. Danilova

In this article the research results on the effects of 5-hydroxytryptamine-modulin — a little-studied endogenous peptide (Leu-Ser-Ala-Leu), which specifically interacts with 5-HT_{1B}-auto-

and heteroreceptors, are presented. The data obtained in the experiments on rats suggest prolonged anxiolytic and antidepressive effect of intranasal 5-HT-modulin administration and give evidence to an essential role of endogenous 5-HT-modulin in the regulation of anxiety and depression.

Key words: *serotonine, 5-hydroxytryptamine-modulin, 5-HT_{1B} receptors, anxiety, depression, behavior, rats.*

Сведения об авторах

Рудько Ольга Игоревна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ. Тел. 8-495-939-50-01; e-mail: 9395001@mail.ru

Сергеева Наталья Игоревна — аспирантка кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ. Тел. 8-495-939-50-01; e-mail: irey@ Rambler.ru

Андреева Людмила Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН, г. Москва. Тел. 8-495-939-50-01; e-mail: 9395001@mail.ru

Данилова Раиса Александровна — докт. биол. наук, проф., вед. науч. сотр. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ. Тел. 8-495-939-50-01; e-mail: danilovara@mail.ru