

**АДАПТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОГЕННОЙ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ****АЛЕКСЕЙ Владимирович ЗУЙКОВ**

Учреждение Российской Академии наук Институт биофизики клетки, лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, аспирант; Институтская 3, Пущино Московской обл., 142290, Россия, тел.: +7 (495) 623-74-67, доб. 246 (р.), e-mail: avzuykov@rambler.ru

**ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА СЕМЕНОВА**

Учреждение Российской Академии наук Институт биофизики клетки, лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, канд. биол. наук, профессор, вед. научн. сотр.; Институтская 3, Пущино Московской обл., 142290, Россия, тел.: +7 (495) 623-74-67, доб. 246 (р.), e-mail: tat\_semenova@mail.ru

**ИГОРЬ ИГОРЕВИЧ КОЗЛОВСКИЙ**

Педагогический институт физической культуры МГПУ, кафедра адаптивной физической культуры, д-р мед. наук, профессор кафедры; Балаклавский пр-кт 32, корп. 4, Москва, 117303, Россия, тел.: +7 (495) 718-31-27 (д.), e-mail: ikozlovskiy@mail.ru

**НАДЕЖДА Михайловна ЗАХАРОВА**

Учреждение Российской Академии наук Институт биофизики клетки, лаборатория механизмов природных гипометаболических состояний, канд. биол. наук, зав. лабораторией; Институтская 3, Пущино Московской обл., 142290, Россия, тел.: +7 (495) 923-74-67, доб. 246 (р.), e-mail: n.m.zakharova@gmail.com

**ЛЮДМИЛА Александровна АНДРЕЕВА**

Учреждение Российской Академии наук Институт молекулярной генетики, отдел химии физиологически активных веществ, зав. сектором; пл. Курчатова 2, Москва, 000000, Россия, тел. +7 (095) 196-02-16 (р.), e-mail: landr@img.ras.ru

**МАРИНА Михайловна КОЗЛОВСКАЯ**

ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, отдел фармакокинетики, д-р мед.наук, профессор, гл. научн. сотр. Балтийская ул., 8, Москва, 125315, Россия, тел.: +7 (495) 601-22-43 (р.), e-mail: ignata@fromru.com

**Резюме**

На 19 якутских сусликах (*S. undulatus*) исследовано влияние функциональной активности опиоидной системы (ОС) мозга, измененной введением налоксона (1 мг/кг), блокатора опиоидных рецепторов, и гептапептида селанка (300 мкг/кг), ингибирующего энкефалиназу мозга, на адаптивное поведение в осенний и весенний периоды годового цикла. Уровень адаптивного поведения оценивали по изменению поведения животных в стресс-ситуации в методе «открытое поле» и в новой обстановке в методе «норковая камера». Селанк активировал регистрируемые в наших опытах поведенческие показатели адаптивного поведения животных. Налоксон ослаблял адаптивные свойства селанка, обусловленные активацией ОС, снижая показатели адаптивного поведения как в открытом поле, так и в норковой камере. Его влияние наиболее выражено в осенний период годового цикла. Результаты исследования демонстрируют взаимообусловленность влияния налоксона и гептапептида селанка на функциональную активность ОС и адаптивное поведение зимоспящих сусликов в переходные периоды годового цикла их активности.

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

**Ключевые слова**

адаптивное поведение; налоксон; селанк; открытое поле; норковая камера

## ВВЕДЕНИЕ

Влияние эндогенной опиоидной системы на адаптивное поведение, устойчивость к стрессогенным воздействиям, интегративные функции мозга может быть взаимосвязано с регулирующим действием эндогенных биологически активных пептидов [3, 4, 13]. К настоящему времени экспериментально установлено и клинически подтверждено регулирующее влияние ряда коротких пептидов семейства тафтсина на состояние пластичности ЦНС, высшие интегративные функции, эмоциональное поведение и устойчивость организма к экстремальным воздействиям, нарушающим состояние гомеостаза организма [1, 2, 3].

У коротких пептидов группы тафтсина выявлено регулирующее влияние на деятельность головного мозга, особенно, на его высшие интегративные функции: процессы обучения и памяти, эмоциональное поведение, устойчивость к стрессу, сон и гибернацию. Установлено, что модулирующее влияние нейропептидов на деятельность ЦНС в большей степени связано с их влиянием на моноаминергические [1] процессы и зависит от соотношения активности дофамин (ДА) [1], норадренергической (НА) [8] и серотонергической (5-ГТ) систем мозга [14]. Модулирующее действие пептидов на нейромедиаторные процессы мозга квалифицируют как регуляторное действие, которое может не проявляться на фоне оптимального функционирования физиологических или биохимических систем. Однако при сдвигах функционального состояния нейромедиаторных систем, в частности, моноаминергических, коррегирующее действие пептидов на ЦНС проявляется достаточно сильно [1, 2, 3, 8]. Показано, что блокада активности опиоидной системы (блокада опиоидных рецепторов, вызванная введением налоксона) ослабляет депримирующий эффект селанка на индуцированные апоморфином поведенческие проявления гиперфункции ДА-системы [5]. Опиоидная система также функционально тесно связана как с пептидергической, так и с нейромедиаторными системами: 5-ГТ-ергической [15], НА-ергической, ДА-ергической [13] и другими.

*Целью настоящего исследования* являлось изучение влияния функциональной активности опиоидной системы мозга, измененной введением налоксона и гептапептида селанка, на адаптивное поведение якутских сусликов в условиях сезонно обусловленной его перестройки. Якутские суслики относятся к зимоспящим животным и представляют уникальную природную модель для изучения механизмов регуляции адаптивного поведения. Известно, что функциональное состояние ЦНС этих животных в течение годового цикла претерпевает глубокие изменения от

полного угнетения в период гибернации (или зимней спячки) до нормальной активности у бодрствующих животных в летний период [6, 9, 11].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 19 половозрелых якутских длиннохвостых сусликах (*S. undulatus*) обоего пола, массой 600–800 грамм. Сусликов, отловленных в Якутии, содержали в специальном виварии с 12-часовым циклом освещения (8.00–20.00), в индивидуальных клетках размером 35 × 20 × 50 см. Сухой корм, траву и свежие овощи они получали без ограничений. На время экспериментов животных переносили в лабораторное помещение с постоянной температурой 15–18 °С. Эксперименты проводили в осенний и весенний периоды годового цикла, т.е. при подготовке животных к гибернации, и в конце ее, во время их спонтанных пробуждений между баутами спячки. Все эксперименты выполнены в вечернее время суток (18.00–22.00).

Характер адаптации/дезадаптации компонентов поведения животных в переходные периоды определяли по этологически значимым компонентам ориентировочно-исследовательского поведения в стрессогенной и новой для животного ситуации открытого поля и норковой камеры.

Оценку поведенческих показателей исследовательской активности животных проводили в установке открытого поля и норковой камеры по схеме, описанной нами ранее [14]. *Открытое поле* (ОП) представляет площадку площадью 1 м<sup>2</sup>, ограниченную непрозрачными стенками высотой 40 см. Пол открытого поля расчерчен на 100 квадратов, размером 10 × 10 см. Центр поля составляет участок из шестнадцати квадратов, максимально удаленных от боковых стенок. Во время экспериментов открытое поле было ярко освещено лампой 200 Вт, укрепленной над его центром на высоте 1 м. Тестирование поведения в открытом поле проводили по стандартной методике [7], поминутно учитывали число пересеченных квадратов, число вертикальных стоек и число пересечений центра в течение трех минут. *Норковая камера* имела размеры 40 × 40 × 40 см. Пол камеры был расчерчен на 16 квадратов, в центре каждого из них имелось отверстие диаметром 2,5 см. У животных в норковой камере при рассеянном освещении в течение 5 минут регистрировали число вертикальных стоек и число норковых реакций.

Для снижения активности опиоидной системы использовали известный фармакологический препарат налоксон (налоксона гидрохлорид, 0,4 мг/1 мл,

Польша). Налоксон вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг веса животного. Препарат селанк, действующее начало которого представляет гептапептид группы тафтсина селанк, вводили животным в дозе 300 мкг/кг веса, внутривенно. Контрольные животные получали эквивалентный объем физиологического раствора.

Эксперименты проведены на 3 группах. Животным первой группы, контрольной, вводили дважды с интервалом 5 мин. физиологический раствор (1 мл) и через 20 мин. начинали эксперименты: у животных последовательно изучали поведение в норковой камере и открытом поле. Животным второй группы вводили физиологический раствор, через 5 мин — селанк (300 мкг/кг веса), после чего эксперименты начинали через 20 мин. Животным третьей группы вводили селанк (300 мкг/кг веса), через 5 мин — блокатор опиоидных рецепторов налоксон (1 мг/кг) и через 20 мин начинали эксперименты.

Для статистической обработки данных использовали компьютерные программы Excel, Sigma Plot, подсчитывали t- критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрируемые в наших экспериментах показатели поведенческой активности сусликов в осенний и весенний периоды существенно различались. Так, в ОП горизонтальная поведенческая активность в

осенний период была в 1,33 раза ниже, чем их активность в весенний период. В условиях норковой камеры уровень исследовательской активности сусликов в осенний и весенний периоды отличался в 3,2 раза (табл. 1, 2).

Депримирующее действие налоксона, снижающее стресс-лимитирующие и адаптивные свойства опиоидной системы мозга, было достоверно выражено как в весенний, так и в осенний период годового цикла (табл. 3). Однако степень выраженности действия налоксона различалась. Так, в осенний период общая горизонтальная исследовательская активность сусликов снижалась в 9 раз, тогда как в весенний период в 1,7 раза. Из данных, представленных в таблице 3, видно, что в осенний период блокада опиоидных рецепторов налоксоном сильнее тормозит все показатели исследовательского поведения сусликов по сравнению с весенним периодом (март), в период регистрации их активности между баутами сна.

Действие изучаемых нами фармакологических препаратов (налоксон, селанк), изменяющих активность опиоидной системы мозга и ее влияние на адаптивное поведение сусликов в переходные периоды годового цикла, было наиболее ярко выражено в осенний период. Из данных, представленных в табл. 1, можно видеть, что поведенческая активность, вызванная введением гептапептида селанка, сопровождается адекватной методу активацией адаптивного поведения животных. Низкие показатели горизонтальной и вертикальной активности, обусловленные развивающей-

Таблица 1

Влияние налоксона, введенного на фоне селанка, на исследовательское поведение сусликов в открытом поле и норковой камере в осенний период

Группа животных	N	Открытое поле			Норковая камера	
		число квадратов	число стоек	число центров	число стоек	число норковых реакций
Контроль (физ. раствор)	6	30,2 ± 5,1	1,0 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,3	1,0 ± 0,8
Селанк + физ. раствор	7	48,4 ± 6,2* (+60 %)	3,7 ± 1,6** (+270 %)	1,3 ± 0,3 (+116 %)	2,2 ± 0,9* (+340 %)	4,7 ± 1,5* (+370 %)
Селанк + налоксон	6	15,2 ± 2,1+ [-69 %]	0,9 ± 0,5+ [-76 %]	0,5 ± 0,2+ [-62 %]	0,4 ± 0,1+ [-82 %]	0,8 ± 0,4+ [-83 %]

Примечание: N — число животных в группе; достоверность отличия данных между контролем и животными, получавшими селанк (300 мкг/кг) по t-критерию Стьюдента: \*p < 0,05; достоверность отличия данных между животными, получавшими селанк (300 мкг/кг) и налоксон (1 мг/кг) на фоне селанка по t-критерию Стьюдента: +p < 0,05; в круглых скобках — изменения показателей по отношению к контролю (%), в квадратных скобках — по отношению к животным второй группы, получавших селанк и физиологический раствор (%).

Таблица 2

Влияние налоксона, введенного на фоне селанка, на исследовательское поведение сусликов в открытом поле и норковой камере в весенний период

Группа животных	N	Открытое поле			Норковая камера	
		число квадратов	число стоек	число центров	число стоек	число норковых реакций
Контроль (физ. раствор)	6	40,4 ± 3,3	1,6 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,5 ± 0,1	3,2 ± 0,4
Селанк + физ. раствор	6	47,5 ± 1,3* (+18 %)	1,9 ± 0,2 (+18 %)	1,3 ± 0,3 (+7 %)	1,2 ± 0,4* (+140 %)	4,7 ± 0,5* (+47 %)
Селанк + налоксон	6	30,3 ± 0,6 <sup>+</sup> [-34 %]	0,8 ± 0,1 <sup>+</sup> [-58 %]	0,6 ± 0,2 <sup>+</sup> [-54 %]	0,7 ± 0,1 [-42 %]	1,8 ± 0,4 <sup>+</sup> [-62 %]

Примечание: N — число животных в группе; достоверность отличия данных между контролем и животными, получавшими селанк (300 мкг/кг) по t-критерию Стьюдента: \* p < 0,05; достоверность отличия данных между животными, получавшими селанк (300 мкг/кг) и налоксон (1 мг/кг) на фоне селанка по t-критерию Стьюдента: <sup>+</sup>p < 0,05.

ся депрессивностью поведения сусликов в переходный период, сменяются на фоне введение селанка активацией поведения. Показатели горизонтальной активности увеличиваются на 60 % (p < 0,05), вертикальной активности на 270 % (p < 0,01), число пересечений центра возрастает на 116 % (p < 0,01). Общий уровень активности животных в открытом поле на фоне селанка увеличивается в 1,7 раза по сравнению с контролем. В норковой камере число вертикальных стоек возрастает на 340 % (p < 0,05), а число норковых реакций — на 370 % (p < 0,05), что согласуется с полученными нами ранее данными [14]. Общий уровень исследовательской активности в норковой камере возрастает в 4,6 раза (p < 0,05).

Налоксон, снижающий активность опиоидной системы, подавляет адаптивное действие гептапептида на поведение сусликов, снижая исследовательскую активность в ОП в 3,2 раза по сравнению с действием гептапептида и в 2,3 раза по сравнению с контролем. В табл. 1 можно видеть, что число пересеченных квадратов в ОП уменьшается на 69 % (p < 0,05), число стоек с — на 76 %, а число выходов животных в центр поля — на 62 % (p < 0,05). Подавляется также исследовательская активность животных в норковой камере, где число вертикальных стоек уменьшается на 82 % (p < 0,05), число норковых реакций — на 83 % (p < 0,05). Общий уровень исследовательской активности в норковой

Таблица 3

Влияние налоксона на исследовательское поведение сусликов в открытом поле

Время проведения экспериментов	Группа животных	N	Открытое поле		
			число квадратов	число стоек	число центров
Осень	Физ. раствор	6	30,2 ± 5,1	1,0 ± 0,4	0,6 ± 0,3
	Налоксон	6	3,5 ± 0,5* (-88 %)	0* (-100 %)	0* (-100 %)
Весна	Физ. раствор	6	40,4 ± 3,3	1,6 ± 0,4	1,2 ± 0,2
	Налоксон	4	19,3 ± 3,7* (-52 %)	0,7 ± 0,1* (-56 %)	0,2 ± 0,1* (-83 %)

Примечание: N — число животных в группе; достоверность отличия данных между животными, получавшими инъекцию физиологического раствора (контроль) и налоксон (1 мг/кг) по t-критерию Стьюдента: \*p < 0,05.

камере уменьшается по сравнению с действием селанка в 5,8 раза (табл. 1).

В весенний период динамика изменения поведения сусликов в контроле была менее выражена, однако и в этот период годового цикла адаптивное действие селанка, обладающего свойством повышать активность опиоидной системы [4], было выражено достоверно (табл. 2). В ОП общие показатели исследовательской активности увеличивались на 18 % ( $p < 0,05$ ). Число вертикальных стоек в ОП возрастало на 18 % ( $p < 0,05$ ). В норковой камере, т. е. в ситуации отсутствия стресса, число вертикальных стоек увеличивалось на 140 % ( $p < 0,05$ ), норковых реакций — на 47 % ( $p < 0,05$ ).

Введение сусликам в весенний период налоксона на фоне селанка также выявило достоверное понижение всех компонентов исследовательской активности сусликов по сравнению с животными, получавшими селанк (табл. 2), однако это снижение было выражено в 1,5–2 раза слабее, чем в осенний период. В ОП число пересеченных квадратов уменьшалось на 34 % ( $p < 0,05$ ), число стоек — на 58 % ( $p < 0,05$ ), число пересечений центра — на 54 % ( $p < 0,05$ ). В норковой камере числе вертикальных стоек понижалось на 42 %, число норковых реакций — на 62 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно предположить, что введение сусликам налоксона, блокатора опиоидных рецепторов, полностью или частично отменяет активирующее действие селанка, обладающего свойством накапливать эндогенные энкефалины, на показатели адаптивного поведения, регистрируемые в наших опытах.

Известно, что в осенний период, соответствующий подготовке гибернантов к зимней спячке, в их мозге выявлен естественный, сезонно обусловленный дисбаланс активности моноаминергических систем, сопровождающийся значительным повышением активности серотонергической системы. Об этом свидетельствует увеличение в неокортексе, гиппокампе, гипоталамусе и других областях мозга уровня содержания серотонина и ключевого фермента его синтеза — триптофангидроксилазы [12]. Отмечено увеличение плотности рецепторов 5-ГТ<sub>1</sub> [11]. Обнаружено понижение активности МАО-А, ключевого фермента дезаминирования серотонина [6], и увеличение мРНК 5-ГТ<sub>А1</sub>-рецепторов [10] в гиппокампе, структуре, играющей ведущую роль в механизмах регуляции адаптивного ориентировочно-исследовательского поведения и когнитивных процессов.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что эффект селанка на адаптивное поведение

зимоспящих животных опосредован не только его действием на моноаминергические системы мозга, что было показано ранее [1, 8, 14], но и на опиоидную систему.

Настоящее исследование и ранее выполненные эксперименты [6] показали также, что гибернирующие суслики представляют собой уникальную природную модель для выявления механизмов регуляции сезонно обусловленных изменений адаптивного поведения. Зимняя спячка представляет собой форму адаптации животных к действию экстремальных природных условий окружающей среды.

В переходные периоды годового цикла происходит глубокая перестройка жизнедеятельности организма, захватывающая все уровни организма от биохимического до поведенческого. У гибернирующих животных нарушаются когнитивные процессы, эмоциональная устойчивость к действию стресс-стимулов, снижается уровень ориентировочно-исследовательской и двигательной активности [6].

Проведенные эксперименты показали, что функциональное состояние опиоидной системы мозга, как системы, реагирующей на нарушения гомеостаза организма, может быть активизировано применением пептидного препарата семейства тафтсина селанка, обладающего свойством накапливать эндогенные опиоиды, и повышать тем самым функциональные свойства опиоидной системы мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена сезонно обусловленная зависимость характера адаптивного поведения сусликов в условиях стресс-ситуации ОП и новой обстановки, моделируемой методом норковой камеры.

2. Показано участие опиоидной системы мозга в формировании адаптивного поведения, сниженного в осенний и весенний периоды годового цикла.

3. Установлено, что снижение функциональной активности опиоидной системы, вызванное введением налоксона, блокатора опиоидных рецепторов, затрудняет формирование адаптивного поведения сусликов в стресс-ситуации или новой обстановке, наиболее выраженное в осенний период.

4. Показано, что взаиморегулирующее влияние функционального состояния опиоидной системы, измененного введением блокатора опиоидных рецепторов налоксона, и пептидергической системы, активируемой введением селанка, оказывает стимулирующее действие на адаптивное поведение сусликов в осенний и весенний периоды, устраняя негативное действие налоксона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А.В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотропной активности. // *Вопр. мед. химии*. 1984. 30 (3). С. 56–63.
2. Козловская М.М., Клуша В.Е., Бондаренко Н.А. Сопоставление психотропного и нейрхимического действия коротких пептидов // *Нейрхимические основы психотропного эффекта*. // Труды НИИ фармакологии АМН СССР / Под ред. А.В. Вальдмана. М., 1982. С. 95–105.
3. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Роль селанка и коротких пептидов, производных тафтсина, в регуляции адаптивного поведения животных в условиях стресса. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2002. 88(6). С. 751–761.
4. Кост Н.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю. и др. Биологические основы индивидуальной вариабельности анксиолитического действия опиоидов. // *Вестник РАМН*. 2007. (3). С. 24–33.
5. Мешавкин В.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. Блолируемый налоксоном депримирующий эффект анксиолитика Селанка на индуцированные введением апоморфина поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы. // *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2006. 142(11). С. 545–548.
6. Семенова Т.П. Особенности моноаминергической регуляции высшей нервной деятельности гибернирующих животных. // *Журн. высш. нервн. деят.* 2004. 54(2). С. 174–182.
7. Середенин С.Б., Козловская М.М., Бледнов Ю.А. и др. Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышцах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. // *Журн. высш. нервн. деят.* 1998. 48. С. 153–160.
8. Середенин С.Б., Семенова Т.П., Козловская М.М. и др. Сравнительное влияние гептапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой. // *Хим.-фармац. журн.* 1996. 30(5). С. 12–14.
9. Drew K.L., Rice M.E., Kuhn T.B. et al. Neuroprotective adaptations in hibernation: therapeutic implications for ischemia–reperfusion, traumatic brain injury and neurodegenerative diseases. // *Free Radical Biology a. Medicine*. 2001. 36(5). P. 563–573.
10. Naumenko V.S., Tkachev S.E., Kulikov A.V., Semenova T.P. et al. The brain 5-HT<sub>1A</sub> receptors gene expression in hibernator. // *Genes, Brain and Behavior*. 2008. 7. P. 300–305.
11. Nurnberger F. The neuroendocrine system in hibernating mammals: present knowledge and open questions. // *Cell and Tissue Res*. 1995. 28H. P. 391–412.
12. Popova N.K., Voronova I.P., Kulikov A.V. Involvement of brain tryptophan hydroxylase in the mechanism of hibernation. // *Pharmacol., Biochem., and Behav.* 1993. 46. P. 9–13.
13. 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). P. 1032–1038.
14. Semenova T.P., Kozlovskaya M.M., Zuikov A.V. et al. Use of Selank to correct measures of integrative brain activity and biogenic amine levels in adult rats resulting from antenatal hypoxia. // *Neurosci. and Behav. Physiology*. 2008. 38(2). P. 203–207.
15. Yoo J.H., Lee A.M., Loh H.H. et al. Altered emotional behaviors the expression of 5-HT<sub>1A</sub> M1 muscarinic receptors in micro-opioid receptor knockout mice. // *Sinapse*. 2004. 54(2). P. 72–82.

<sup>1</sup>Zuikov AV, <sup>1</sup>Semenova TP, <sup>2</sup>Kozlovskiy II, <sup>1</sup>Zakharova NM, <sup>3</sup>Andreeva LA, <sup>4</sup>Kozlovskaya MM.

**[Adaptive Behavior and the State of Functional Activity of the Endogenous Opioid System] in Russian**

<sup>1</sup> Institute of Cell Biophysics Russian Academy of Sciences, Laboratory of the Natural Hypometabolic States; 3, Institutskaya str., Pushchino Moscow district, 142290, e-mail: tat\_semenova@mail.ru;

<sup>2</sup> Pedagogical Institute of Physical Culture of Moscow Pedagogical University, Department of Adaptive Physical Culture; 32, Balaklavsky ave., Bld. 4, Moscow 117303, e-mail: ikozlovskiy@mail.ru;

<sup>3</sup> Institute of Molecular Genetics, Russian Acad. Sci., Department of the Chemistry of the Active Substances; 2, Kurchatov pl., Moscow, 123182, e-mail: landr@img.ras.ru;

<sup>4</sup> Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Department of the Pharmacogenetics; 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, e-mail: ignata@fromru.com

CITATION: *PSYCHOPHARMACOL BIOL NARCOL*. 2009; 9(1–2): 2510–2516

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** It has been established that the endogenous opiates and peptides play important role in the regulation of cognitive processes and stress resistance in numerous species. In this study we present the effects of the opiate antagonist naloxone and selank, the tuftsina analogue with anxiolytic and nootropic activity, on adaptive behavior of the hibernator, ground squirrel. The role of the functional activity of the brain opioid system (OS) in the regulation of adaptive behavior of hibernators has been studied.

**METHODS:** The functional activity of OS was changed by injecting naloxone (1 mg/kg), an opioid receptor blocker, and the selank (300 mg/kg), which is capable of inhibiting brain enkephalinase. The experiments were performed on Yakutian long-tailed ground squirrels *Spermophilus undulatus* (n = 19) in the spring and autumn periods of the annual cycle. The adaptive behavior was studied in a stress situation by the method of “open field” and in new surroundings using the “holeboard” method.

**RESULTS:** It was shown that selank activated the parameters of adaptive behavior in both experimental situations. Naloxone reduced the adaptive capacity caused by the selank-induced activation of OS, impairing the adaptive

behavior in the open field. The effect of naloxone was most clearly pronounced in the autumn period of the annual cycle.

**CONCLUSIONS:** The results demonstrate the interrelationship of the effects of naloxone and the selank on the functional activity of OS and the adaptive behavior of ground squirrels

in the transition periods of the annual cycle: the entry to, and arousal from hibernation

**KEY WORDS:** adaptive behavior; naloxone; selank; open field, holeboard