

ВПЛИВ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ В РІЗНИХ ДОЗАХ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ХРОНІЧНО АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ У ТЕСТІ ВІДКРИТЕ ПОЛЕ

О. Бондаренко^{1*}, Н. Гула², М. Макарчук¹, Т. Горідько²

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ННЦ «Інститут біології»

пр. Академіка Глушкова, 2, корп. 12, Київ 03022, Україна

²Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАНУ

вул. Леонтовича, 9, Київ 01601, Україна

e-mail: bondarenko_oleksandr@ukr.net

Досліджували вплив ізольованого та комбінованого з алкоголізацією введення N-стеароїлетаноламіну (NSE) в дозі 0,1 та 5 мг/кг на поведінку щурів у тесті «відкрите поле». Вперше виявлено, що введення NSE в дозі 0,1 мг/кг та 5 мг/кг справляє неоднаковий вплив на поведінку алкоголізованих щурів у відкритому полі, порівняно з відповідним введенням цих доз NSE інтактним тваринам. При цьому ефекти введення низьких і високих доз NSE як інтактним, так і алкоголізованим щурам є прямо протилежними, що може свідчити про залучення різних нейрофізіологічних механізмів у реалізації впливу на поведінку низьких і високих доз NSE у інтактних і алкоголізованих тварин.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, відкрите поле, поведінка, алкоголь.

Ендоканабіноїдна система мозку – це одна з нейрохімічних систем, яка бере безпосередню участь у фізіологічному відновленні після будь-яких стресових впливів. Вважається, що за умов спокою ця система перебуває в неактивному стані й ендоканабіноїди за таких умов не синтезуються [22]. За умов стресу і в період відновлення синтезовані ендоканабіноїди реалізують свій вплив через два типи рецепторів – CB1 і CB2 [31]. Канабіноїдний рецептор CB1 типу (CB1) експресується переважно в мозкові (найбільше в гіпокампі, мозочку та спинному мозку), тому часто згадується як канабіноїдний рецептор мозку [16, 17, 20]. Натомість CB2 рецептор зазвичай згадується як периферичний рецептор, оскільки він найбільше експресується на периферії, зокрема на імунікомпетентних клітинах [14, 25]. На сьогоднішній день існує два ендогенних ліганди CB1 рецепторів, а саме анандамід і 2-арахідоноїлгліцерол, котрі імітують фармакологічну дію Δ^9 -тетрагідроканабінолу – активної сполуки коноплі та інших синтетичних агоністів CB1 рецепторів [12, 23, 19]. Останнім часом дедалі більше доказів з'являється на користь участі ендогенних канабіноїдів в біологічних функціях, що включає контроль апетиту і прийому їжі [13], а також модуляції деяких фармакологічних ефектів етанолу [8, 9, 19] і поведінки, спрямованої на споживання алкоголю [10, 15, 19]. У свою чергу, сам етанол активує ендоканабіноїдну систему [7]. Більш того, хронічне споживання етанолу має подвійний ефект: з одного боку, спостерігається підвищення рівня обох ендогенних канабіноїдних агоністів, анандаміду та 2-арахідоноїлгліцеролу, а з іншого боку, знижується кількість і експресія CB1 рецепторів, що в сукупності може свідчити на користь участі ендоканабіноїдної системи в нейробіологічних ефектах етанолу [6, 9].

Велика кількість даних свідчить про те, що канабіноїди є анксиолітиками [18, 33]. Це важливо на шляху пошуку нових нейрональних і молекулярних мішеней з метою створення оригінальних анксиолітичних препаратів для лікування тривожних розладів [24].

© Бондаренко О., Гула Н., Макарчук М., Горідько Т., 2014

Проте з'ясовано, що при застосуванні низьких доз агоністів CB1 рецепторів виявляється переважно анксиолітична дія, тоді як високі дози, як правило, справляють анксиогенний вплив [33]. Поряд із цим, застосування агоністів CB1 рецепторів може сприяти погіршенню навчання та пам'яті [26, 28, 30, 32], тому актуальним є пошук речовин із потенційними канабіміметичними властивостями, які б не викликали побічних ефектів. Крім того, враховуючи постійно зростаючий обсяг споживання алкогольних напоїв у суспільстві й описану вище властивість етанолу порушувати природний баланс між ендogenous канабіноїдами, доцільним є пошук оптимальних доз канабіноїдних препаратів.

Показано, що в мозкові одночасно з найбільш вивченим ендоканабіноїдом анандамідом синтезується низка інших N-ацилетаноламінів, функціональні властивості яких цілком не з'ясовані [21]. Однією із таких сполук є N-стеароїлетаноламін (NSE), який виявляє канабіміметичні властивості, хоча зв'язування з канабіноїдними рецепторами для цієї речовини поки що не доведене. У наших попередніх дослідженнях ми з'ясували, що введення щурам NSE в дозі 5 мг/кг упродовж 7 днів суттєво пригнічує їхню рухову активність, мало змінюючи рівень емоційності [1]. Також було показано, що введення NSE в дозі 50 мг/кг безпосередньо за 1 хв до гострого алкогольного отруєння нормалізує моторну активність щурів [4], проте для сучасної фармакології важливим є вибір мінімальної ефективної дози. Останнім часом з'явилися роботи [27], в яких виявлено, що введення ендоканабіноїду анандаміду (найбільш вивченого природного агоніста CB1 рецепторів) справляє виражений анксиолітичний ефект на поведінку тварин у відкритому полі та хрестоподібному припіднятому лабіринті саме в дозі 0,1 мг/кг, на відміну від застосування цієї речовини в дозі 0,01 та 1 мг/кг. Тому в даному дослідженні проведено порівняльний аналіз впливу введення NSE в дозі 5 мг/кг та 0,1 мг/кг на поведінкові реакції щурів у відкритому полі ізольовано та на фоні алкоголю. Такі дослідження не лише є вкрай важливими щодо з'ясування фізіологічної ролі NSE, а й дають можливість пошуку оптимальної дози використання цієї речовини, в тому числі в умовах хронічної алкоголізації.

Матеріали та методи

Досліди були проведені в умовах хронічного експерименту на 96 білих нелінійних щурах-самцях масою 150–200 г. Рівень вродженої орієнтувально-дослідницької (рухової) активності й емоційності за умов новизни визначали за допомогою методики «відкрите поле» (ВП) [2] двічі: до та після введення досліджуваних речовин і алкоголізації. У всіх тварин реєстрували: латентний період виходу з центральних квадратів, кількість центральних і периферичних квадратів, які були перетнуті (горизонтальна рухова активність), підняття на задні лапи (вертикальна рухова активність), кількість і тривалість грумінгу. Горизонтальна та вертикальна рухова активність виступала маркером дослідницької активності, а кількість і тривалість реакцій грумінгу та латентний період виходу з центральних квадратів – проявом рівня емоційного збудження.

На основі першого тестування у відкритому полі за всіма зареєстрованими показниками всіх щурів було поділено на 6 зрівноважених груп:

I група – «Контроль» (n=13) – інтактні тварини;

II група – «NSE-0,1» (n=12) – тварини, які 7 днів отримували NSE в дозі 0,1 мг/кг через зонд;

III група – «NSE-5» (n=12) – тварини, які 7 днів отримували NSE в дозі 5 мг/кг через зонд;

IV група – «Алкоголь» (n=20) – щури з моделлю хронічної 30-денної AI;

V група – «Алк+NSE-0,1» (n=20) – щури, які останні 7 діб 30-денної алкоголізації отримували водну суспензію NSE в дозі 0,1 мг/кг через зонд;

VI група – «Алк+NSE-5» (n=19) – шури, які останні 7 діб 30-денної алкоголізації отримували водну суспензію NSE в дозі 5 мг/кг через зонд;

Тварин I, II та III групи утримували на стандартному раціоні віварію у вільному доступі до води та їжі. Тварини IV, V та VI групи протягом періоду введення алкоголю обмежувались у доступі до води, але без харчової депривації протягом усього експерименту.

Хронічну алкогольну інтоксикацію (АІ) здійснювали у 2 етапи: на I етапі визначали схильність щурів до етанолу за допомогою «двопляшкового» методу. Тварин, які не мали до цього контакту з етанолом, саджали в індивідуальні клітки, оснащені двома поїлками: одна з водою, інша з 15% розчином етанолу. Протягом цієї фази тварини впродовж 14 діб мали вільний вибір між розчином етанолу та водою. Раз на добу знімали показники індивідуального об'єму випитого спирту за одиницю часу (г/кг/добу) та відсоткове співвідношення випитого спирту до об'єму всієї рідини. У роботі [5] описано, що вроджена схильність до вживання етанолу має зв'язок із рівнем поведінкових реакцій, тому цей етап дав змогу до початку 30-денної примусової алкоголізації зрівноважити щурів IV, V та VI групи не лише на основі поведінкових характеристик, а й за рівнем спонтанного споживання етанолу. На II етапі проводили примусову алкоголізацію шляхом використання етанолу як єдиного джерела рідини впродовж 30 днів. Після цього для оцінювання індивідуального рівня споживання алкоголю протягом 7 днів знов оснащували клітки двома поїлками (одна в водою, інша з 15% розчином етанолу) [3].

Водні суспензії NSE (NSE було синтезовано у відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ) вводили тваринам інтрагастрально, використовуючи пластиковий зонд із розрахунку 0,1 та 5 мг/кг маси тіла, протягом 7 днів. У попередніх наших дослідженнях [1] нами не виявлено жодних статистично значущих відмінностей у тесті ВП між тваринами інтактного контролю і тваринами, яким вводили воду через зонд, що вказує на відсутність впливу даної процедури на поведінкові реакції щурів.

Після закінчення алкоголізації та введення NSE проводили повторне (друге) тестування у ВП. Для статистичного аналізу даних використовували програму Statistica for Windows 7.0 (StatSoft). Дані представляли у вигляді медіани та 25 і 75% квантилів. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати і їхнє обговорення

Повторне тестування тварин у ВП після завершення алкоголізації та введення NSE показало, що тварини III групи мають найнижчий рівень рухової активності, що цілком узгоджується з результатами наших попередніх досліджень [1]. Проте у щурів, які отримували NSE в дозі 0,1 мг/кг ми не виявили статистично значущої різниці за рівнем горизонтальної рухової активності порівняно зі щурами I групи. Разом з тим, у щурів V групи, які на фоні вживання алкоголю отримували таку ж дозу NSE, спостерігається тенденція до зниження рухової активності порівняно з тваринами I (p=0,06) та II (p=0,07) групи. При дослідженні рухової активності кожної окремої групи (порівняно з першим тестуванням) спостерігається зниження даного показника у тварин III (p<0,05), IV, V та VI групи (p<0,01) і відсутність такої різниці у тварин II групи, що також може свідчити про відсутність впливу NSE в дозі 0,1 мг/кг на горизонтальну рухову активність у тварин при його ізольованому застосуванні (рис. 1). Що стосується кількості перетнутих внутрішніх квадратів щурами різних груп, то статистично значущої різниці між групами та відмінностей після повторного тестування в межах окремих груп тварин нами не виявлено.

Наші дослідження показали, що рівень вертикальної активності щурів (кількість стійок на стіну) при повторному тестуванні достовірно знижувався у тварин III, IV, V та VI

групи ($p < 0,05$) та мав тенденцію до зниження у тварин I ($p = 0,07$) та II ($p = 0,09$) групи. При цьому у тварин III групи цей показник був дещо нижчий ($p = 0,06$), порівняно зі щурами II групи (рис. 2). Що стосується кількості стійок на задні лапи без опори на стінку (рис. 3), то у тварин VI групи цей показник був статистично значуще вищим, порівняно зі щурами II, III та IV групи ($p < 0,05$), що може свідчити про збільшення вертикальної активності у тварин, які на фоні алкоголю отримували NSE в дозі 5 мг/кг. Повторне тестування показало, що у тварин II ($p = 0,07$), III ($p = 0,07$), IV ($p < 0,05$) та V ($p < 0,05$) групи цей показник нижчий, порівняно з першим тестуванням у відповідних групах щурів. Це може свідчити про зниження вертикальної активності у тварин, які отримували етанол ізольовано та в поєднанні з NSE в дозі 0,1 мг/кг.

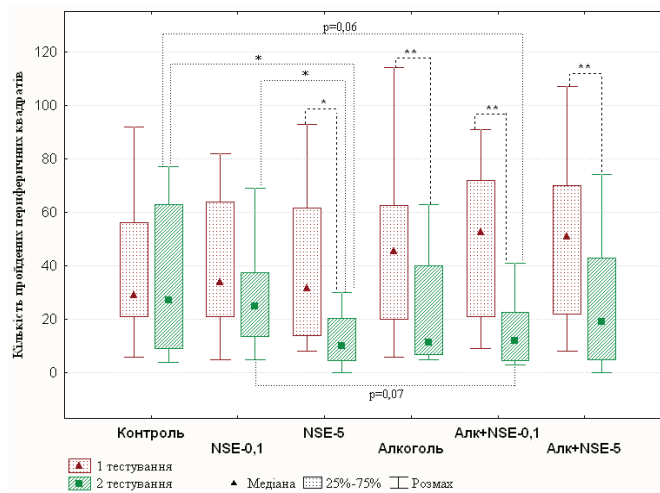


Рис. 1. Рухова активність (кількість пройдених периферичних квадратів) щурів I–VI групи під час тестування у відкритому полі. «1 тестування» – до алкоголізації, «2 тестування» – після алкоголізації, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

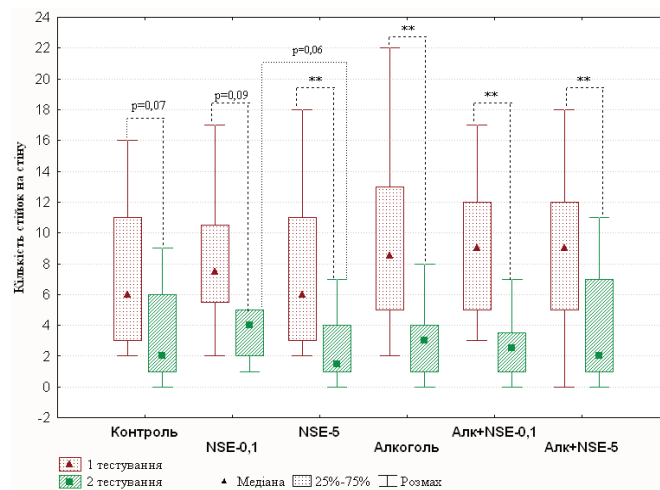


Рис. 2. Вертикальна активність (кількість стійок на стіну) щурів I–VI групи під час тестування у відкритому полі. «1 тестування» – до алкоголізації, «2 тестування» – після алкоголізації, ** – $p < 0,01$.

Важливим показником емоційної реактивності тварин є латентний період виходу з центральних квадратів. У нашому дослідженні при повторному тестуванні у ВП ми спостерігали статистично значуще збільшення даного показника у щурів III ($p < 0,05$) та VI ($p < 0,01$) групи, порівняно з першим тестуванням. Що стосується тварин інших груп, то у щурів III та VI групи при повторному тестуванні цей показник був достовірно більшим, порівняно зі щурами IV групи ($p < 0,05$). Ці дані дають підстави говорити про зростання рівня емоційної напруженості в цих групах щурів, проте лише порівняно зі щурами, які отримували ізолювано алкоголь (рис. 3).

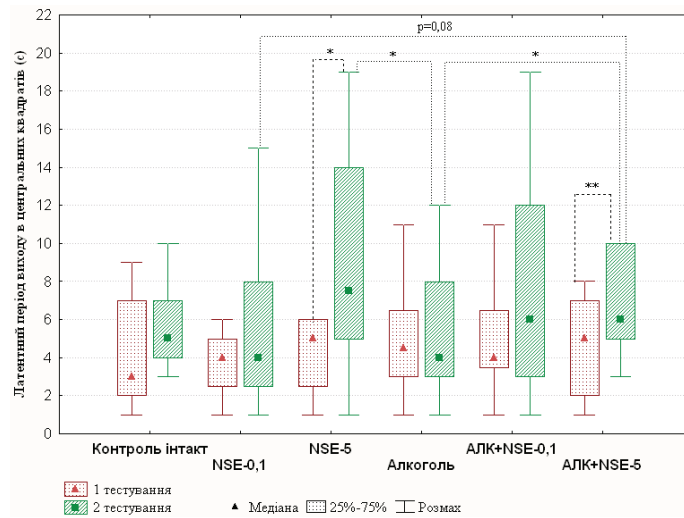


Рис. 3. Латентний період виходу з центрального квадрата у щурів I–VI групи під час тестування у відкритому полі. «1 тестування» – до алкоголізації, «2 тестування» – після алкоголізації, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналіз ґрумінгової активності тварин різних груп показав, що при повторному тестуванні кількість реакцій ґрумінгу достовірно знижується у тварин I ($p < 0,05$), IV ($p < 0,01$) та V ($p < 0,01$) групи і має тенденцію до зниження у щурів III ($p = 0,06$) та VI ($p = 0,08$) групи. У тварин II групи статистично значущої різниці немає, що може свідчити про відсутність впливу NSE в дозі 0,1 мг/кг на емоційну активність щурів, за умови впливу лише NSE (рис. 4). Що стосується різниці у тривалості ґрумінгу між першим і другим тестуванням, то вона була відсутня у щурів I, II та III групи, а у щурів IV ($p < 0,01$), V та VI ($p < 0,05$) груп достовірно знижувалася порівняно з першим тестуванням. Міжгруповий аналіз тривалості ґрумінгу показав, що у щурів IV та V групи цей показник при повторному тестуванні статистично значуще знижувався, порівняно з тваринами I групи ($p < 0,05$), що може свідчити про зниження емоційної активності у тварин, які отримували алкоголь ізолювано та в поєднанні з NSE в дозі 0,1 мг/кг. Крім того, у щурів V групи тривалість ґрумінгу була нижчою порівняно з тваринами II та III групи ($p = 0,08$) (рис. 5).

Отримані поведінкові дані дають можливість зробити висновок, що дана модель хронічної алкоголізації знижує емоційну та не впливає на рухову активність. Це може свідчити про анксиолітичну дію даної моделі алкоголізації на поведінку тварин у відкритому полі. Ізолюване введення NSE в дозі 0,1 мг/кг не впливає на показники рухової та емоційної активності, як при повторному тестуванні, так і порівняно з контролем у другому тестуванні. Натомість введення NSE в дозі 5 мг/кг знижує рухову та не впливає на емо-

ційну активність, порівняно з інтактними тваринами. Це вказує на незначне посилення тривожно-подібної поведінки у таких тварин, що, в першу чергу, може бути пов'язане зі специфічною дією NSE (поряд із речовинами, які активують 5HT_1 рецептори) на мигдалину, котра є центральною ланкою реакції страху [11], але це потребує подальших досліджень.

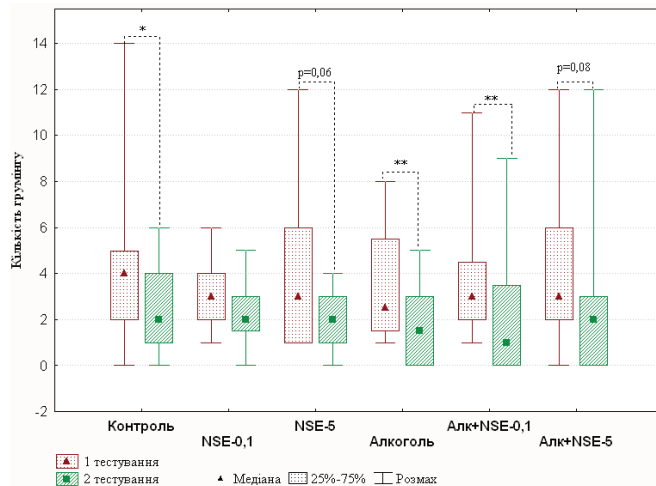


Рис. 4. Кількість реакцій грумінгу у щурів I-VI групи під час тестування у відкритому полі. «1 тестування» – до алкоголізації, «2 тестування» – після алкоголізації, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

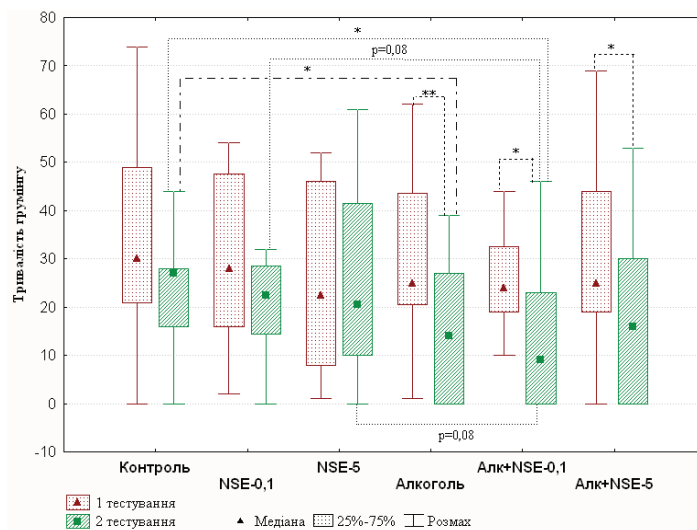


Рис. 5. Тривалість реакцій грумінгу у щурів I-VI групи під час тестування у відкритому полі. «1 тестування» – до алкоголізації, «2 тестування» – після алкоголізації, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Проте комбіноване застосування різних доз NSE на фоні алкоголю потенціює дещо протилежні ефекти. Після введення NSE в дозі 0,1 мг/кг на фоні алкоголю зміни всіх поведінкових показників аналогічні щурам, які вживали тільки етанол, проте у таких щурів спостерігається тенденція до зменшення горизонтальної рухової активності порівняно з контролем, що може свідчити про певне посилення тривожно-подібної поведінки у таких тварин. Такі результати, судячи зі всього, можна пояснити тим, що, як відомо, алкоголь

збільшує рівень анандаміду в мозку щурів, котрий у свою чергу, здатен викликати катаlepsію (завмирання) та зменшення рухливості [6, 21]. Тому зменшення локомоторної активності у тварин, які на фоні алкоголю отримували NSE в дозі 0,1 мг/кг, можливо, саме і відбувається внаслідок комбінованої дії алкоголю та екзогенного NSE, а також зміни рівня ендогенних канабіноїдів. Натомість після комбінованого з алкоголем введення NSE в дозі 5 мг/кг ми не спостерігали будь-яких відмінностей у руховій і емоційній активності порівняно з інтактними тваринами, як це спостерігається за умови ізольованого введення NSE в дозі 5 мг/кг і алкоголю. Проте у щурів, які на фоні алкоголю отримували NSE в дозі 5 мг/кг, достовірно збільшувався латентний період виходу з центральних квадратів, порівняно зі щурами, які вживали тільки етанол, що може свідчити про наявність певного модулюючого впливу NSE на поведінку алкоголізованих тварин. На нашу думку, цей вплив може полягати у зниженні анксиолітичного ефекту, викликаного вживанням алкоголю, тому доцільним є подальше вивчення впливу NSE на поведінку алкоголізованих тварин, включаючи різні види навчання і пам'яті.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що NSE в дозі 0,1 та 5 мг/кг має протилежні ефекти за умови ізольованого їх введення та комбіновано з алкоголем. Ізольоване введення NSE в дозі 0,1 мг/кг не впливає, а в дозі 5 мг/кг знижує рухову активність у щурів, причому такі відповідні зміни поведінки тварин цих груп у ВП є закономірними і повторюваними. Хронічна 30-денна алкоголізація зменшує тривожно-подібну поведінку у тварин в тесті ВП. Введення NSE в дозі 0,1 мг/кг на фоні алкоголю зменшує рухову активність, а в дозі 5 мг/кг нівелює зміни поведінкових реакцій, викликаних введенням алкоголю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко О., Гула Н., Макарчук М. та ін. Вплив N-стеароїлетаноламіну та хронічної алкоголізації на поведінку щурів в тесті «Відкрите поле» // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2013. Вип. 62. С. 285–293.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Медицина, 1991. С. 45-68.
3. Пархоменко Ю. М., Донченко Г. В., Пилипчук С. Ю. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя // Укр. біохім. журн. 2007. Т. 79. № 3. С. 62–68.
4. Пат. 74117 UA. МПК А61К 31/13 (2006.01), А61Р25/32 (2006.01), А61Р39/06 (2006/01). Засіб для профілактики та зняття алкогольної інтоксикації / Гула Н.М., Горідько Т.М., Косякова Г.В., Бердишев А.Г., Клімашевський В.М., Комісаренко С.В. Заявл. 16.11.2010. Опубл. 25.10.2012. Бюл. № 20. 8 с.
5. Коваленко О. А., Овчарик Є. М., Бондаренко О. В., Макарчук М. Ю. Вплив рівня поведінкових реакцій на здатність до навчання в щурів з різним ступенем алкогольної мотивації // Вісн. КНУ ім. Тараса Шевченка. 2010. № 21. (208). С. 54–59.
6. Basavarajappa B. S., Hungund B. L. Chronic ethanol increases the cannabinoid receptor agonist anandamide and its N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in SK-N-SH cells // J. Neurochem. 1999. Vol. 72. N 2. P. 522–528.
7. Basavarajappa B. S., Hungund B. L. Role of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol // Alcohol. Alcohol. 2005. Vol. 40. N 1. P. 15–24.
8. Basavarajappa B. S., Cooper T. B., Hungund B. L. Chronic ethanol administration down-regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane // Brain Research. 1998. Vol. 793. P. 212–218.

9. *Basavarajappa B. S., Saito M., Cooper T. B., Hungund B. L.* Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1535. P. 78–86.
10. *Colombo G., Serra S., Brunetti G.* et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol preferring sP rats // *Psychopharmacol. (Berl).* 2002. Vol. 159. N 2. P. 181–187.
11. *Davis M., Rainnie D., Cassell M.* Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety // *Trends Neurosci.* 1994. Vol. 17. N 5. P. 208–214.
12. *Devane W. A., Hanus L., Breuer A.* et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Sci.* 1992. Vol. 258. P. 1946–1949.
13. *Di Marzo V., Goparaju S. K., Wang L.* et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake // *Nature.* 2001. Vol. 410. P. 822–825.
14. *Facci L., Dal Toso R., Romanello S.* et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. Vol. 92. P. 3376–3380.
15. *Gallate J. E., Saharov T., Mallet P. E., McGregor I. S.* Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 370. P. 233–240.
16. *Herkenham M., Lynn A. B., Johnson M. R.* et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study // *J. Neurosci.* 1991. Vol. 11. N 2. P. 563–583.
17. *Herkenham M.* Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery In: *Pertwee RG.* Editor. *Cannabinoid Receptors.* New York: Academic Press, 1995. P. 145–166.
18. *Hill M. N., Gorzalka B. B.* The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2009. Vol. 8. P. 451–458.
19. *Hungund B. L., Basavarajappa B. S., Vadasz C.* et al. Ethanol, endocannabinoids and cannabinoidergic signaling system // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002. Vol. 26. P. 565–574.
20. *Lévénès C., Daniel H., Soubrié P., Crépel F.* Cannabinoids decrease excitatory transmission and impair long-term depression in rat cerebellar Purkinje cells // *J. Physiol.* 1998. Vol. 510. P. 867–879.
21. *Maccarrone M., Cartoni A., Parolaro D.* et al. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide with in the mouse central nervous system // *Mol. Cell Neurosci.* 2002. Vol. 21. N 1. P. 126–140.
22. *Marsicano G., Wotjak C. T., Azad S. C.* et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories // *Nature.* 2002. Vol. 418. P. 530–534.
23. *Mechoulam R., Fride E.* The unpaved road to the endogenous brain cannabinoid ligands, the anandamides. In: *Pertwee RG.* Editor. *Cannabinoid Receptors.* London: Academic Press. 2005. P. 233–258.
24. *Millan M. J.* The neurobiology and control of anxious states // *Progr Neurobiol.* 2003. Vol. 70. N 2. P. 83–244.
25. *Munro S., Thomas K. L., Abu-Shaar M.* Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // *Nature.* 1993. Vol. 365. P. 61–65.
26. *O'Shea M., Singh M. E., McGregor I. S., Mallet P. E.* Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats // *J. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 18. N 4. P. 502–508.

27. *Ribeiro A., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M. L., Palermo-Neto J.* Dose-response effects of systemic anandamide administration in mice sequentially submitted to the open field and elevated plus-maze tests // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2009. Vol. 42. P. 556–560.
28. *Robinson L., Hinder L., Pertwee R. G., Riedel G.* Effects of delta-9-THC and WIN 55,212-2 on place preference in the water maze in rats // *Psychopharmacol. (Berl)*. 2003. Vol. 166. P. 40–50.
29. *Stella N., Schweitzer P., Piomelli D.* A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation // *Nature*. 1997. Vol. 388. P. 773–778.
30. *Sullivan J. M.* Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids // *Learn. Mem.* 2000. Vol. 7. P. 132–139.
31. *Takayuki S., Keizo W.* Cannabinoid receptors and their endogenous ligands // *J. Biochem.* 2002. Vol. 132. N 1. P. 7–12.
32. *Varvel S. A., Anum E. A., Lichtman A. H.* Disruption of CB1 receptor signaling impairs extinction of spatial memory in mice // *Psychopharmacol. (Berl)*. 2005. Vol. 179. P. 863–872.
33. *Viveros M., Marco E.M., File S. E.* Endocannabinoid system and stress and anxiety responses // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 81. N 2. P. 331–342.

Стаття: надійшла до редакції 30.09.13

доопрацьована 23.01.14

прийнята до друку 23.01.14

EFFECT OF N-STEAROYLETHANOLAMINE IN DIFFERENT DOSES ON BEHAVIOR OF RATS AFTER CHRONIC ALCOHOLIZATION IN “OPEN-FIELD”

O. Bondarenko^{1*}, N. Gula², M. Makarchuk¹, T. Goridko²

*¹Taras Shevchenko National University of Kyiv
Educational and Scientific Centre «Institute of Biology»
2, Academician Glushkov Ave., Kyiv 03022, Ukraine*

*²Palladin Institute of Biochemistry,
National Academy of Sciences of Ukraine (NASU)
9, Leontovych St., Kyiv 01601, Ukraine
e-mail: bondarenko_oleksandr@ukr.net*

The effect of N-stearoylethanolamine (NSE) administration (isolated and combined with alcoholization) at a dose of 0.1 and 5 mg/kg on the behavior reactions of rats in the “open field” test was investigated. For the first time ever it was revealed that the introduction of NSE at a dose of 0.1 mg/kg and 5 mg/kg produced a different effect on the rats’ behavior after alcoholization in the “open field” compared with intact animals. In addition to the above the effects of the introduction of low and high doses of NSE to the intact rats and rats after alcoholization are diametrically opposed, which may indicate the involvement of different neurophysiological mechanisms in implementation of the effects of low and high doses of NSE on the behavior of the intact animals and animals after alcoholization.

Keywords: N-stearoylethanolamine, open field, behavior, alcohol.

**ВЛИЯНИЕ N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА В РАЗНЫХ ДОЗАХ
НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ХРОНИЧЕСКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ
КРЫС В ТЕСТЕ ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ**

А. Бондаренко^{1*}, Н. Гула², Н. Макаруч¹, Т. Горидько²

*¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка
НУЦ «Інститут біології»*

пр. Академіка Глушкова, 2, корп.12, Київ 03022, Україна

²Інститут біохімії імені О.В. Палладина НАНУ

ул. Леонтовича, 9, Київ 01601, Україна

e-mail: bondarenko_oleksandr@ukr.net

Исследовали влияние изолированного и комбинированного с алкоголизацией введения N-стеароилэтанолamina (NSE) в дозе 0,1 и 5 мг/кг на поведение крыс в тесте «открытое поле». Впервые обнаружено, что введение NSE в дозе 0,1 и 5 мг/кг оказывает неодинаковое влияние на поведение алкоголизованных крыс в открытом поле, по сравнению с соответствующим введением этих доз NSE интактным животным. При этом эффекты введения низких и высоких доз NSE как интактным, так и алкоголизованным крысам являются прямо противоположными, что может свидетельствовать о вовлечении различных нейрофизиологических механизмов в реализации влияния на поведение низких и высоких доз NSE у интактных и алкоголизованных животных.

Ключевые слова: N-стеароилэтанолamin, открытое поле, поведение, алкоголь.