

ФИЗИОЛОГИЯ
ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821:615.214

ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
БЕЛЫХ КРЫС В НОРМЕ И НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ
ХОЛЕЦИСТОКИНИНА-ТЕТРАПЕПТИДА

© 2010 г. Н. Г. Левицкая*, Д. А. Виленский**, Е. А. Себенцова*, Л. А. Андреева*,
А. А. Каменский**, Н. Ф. Мясоедов*

*Институт молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, пл. акад. Курчатова, 2

**Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический ф-т,
119992 Москва, Ленинские горы, 1

E-mail: nlevitskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 24.03.2009 г.

Исследовалось влияние аналога фрагмента адренокортикотропного гормона АКТГ(4–10) семакса (МЕНFPGP) на уровень тревожности и депрессивности белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида (ХЦК-4). Семакс вводили интраназально в дозе 50 или 500 мкг/кг за 15 мин до тестирования. ХЦК-4 вводили внутривентриально в дозе 400 мкг/кг за 40 мин до тестирования. Уровень тревожности животных оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”, степень депрессивности – в тесте “принудительное плавание”. Введение семакса не влияло на эмоциональное состояние животных в норме. Инъекция ХЦК-4 приводила к усилению тревожности и депрессивности крыс. Семакс нормализовал поведение животных, нарушенное введением ХЦК-4, что свидетельствует об анксиолитическом и антидепрессантном действии семакса в случае повышенного уровня тревожности и депрессивности.

Известно, что меланокортины (МК), к семейству которых относятся адренокортикотропный гормон (АКТГ), меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ), фрагменты этих гормонов и их синтетические аналоги, обладают широким спектром физиологической активности. Пептиды этого класса, помимо гормональных эффектов, влияют на обучение и память, развитие и регенерацию нервной системы, болевую чувствительность и процессы воспитания, пищевое поведение и энергетический гомеостаз (Starowicz, Przewlocka, 2003). Выделено 5 типов меланокортиновых рецепторов (MC1R–MC5R), которые обладают различным сродством к природным МК и локализованы в разных органах и тканях. Показано, что MC3- и MC4-рецепторы экспрессируются в центральной нервной системе (Wikberg *et al.*, 2000). Природные и синтетические МК играют важную роль в регуляции эмоционального состояния животных. Природные МК оказывают анксиогенное действие, что было зарегистрировано во многих экспериментальных моделях на животных. (Chaki, Okuyama, 2005). Исследование зависимости структура–активность показало, что фрагментом, ответственным за анксиогенное действие МК, является АКТГ(7–10) – FRWG (Wolterink, van Ree, 1988). Внутримозговое и внутривентриальное введение фрагмента АКТГ(4–10) также приводит к увеличению тревожности и агрессивности животных, при этом синтетический аналог меланокортинов ORG 2766 оказывает противоположное дей-

ствии. Интересно, что как АКТГ(4–10), так и ORG 2766 обладают выраженной ноотропной активностью и не влияют на двигательную активность животных (Clarke, File, 1983; Niesink, van Ree, 1984). Изучение влияния МК на степень депрессивности животных показало, что введение α -МСГ вызывает увеличение длительности иммобилизации в тесте “принудительное плавание” (Goyal *et al.*, 2006; Kokare *et al.*, 2008). МК вовлечены в регуляцию реакции организма на стрессогенное воздействие, помимо участия пептидов этого класса в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (Yamano *et al.*, 2004). Важную роль в регуляции стрессорного ответа и эмоционального поведения играет MC4R (Shimazaki, Chaki, 2005; Yamano *et al.*, 2004). Антагонисты MC4R ослабляют стресс-вызванные анорексию и тревожность у грызунов, а агонисты оказывают анксиогенное действие. Стимуляция MC4R приводит к усилению депрессивного поведения, а блокада этого рецептора вызвала снижение степени депрессивности (Chaki, Okuyama, 2005). Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным, что МК система вовлечена в регуляцию эмоционального состояния и реакции организма на стрессогенные воздействия. Препараты, воздействующие на эту систему, могут быть использованы при лечении таких связанных со стрессом заболеваний, как депрессия и тревожность (Chaki, Okuyama, 2005).

Доказательство широкого спектра физиологической активности МК и открытие семейства их рецепторов предоставило новые возможности для разработки и исследования веществ, потенциально применимых в клинике при различных патологиях (Catania *et al.*, 2004; Cone, 2005). Однако использованию в клинической практике природных МК препятствует их низкая биодоступность при периферическом способе введения. Длительность нейротропных эффектов природного фрагмента АКТГ(4–10) составляет 30–60 мин (Ашмарин и др., 1997). Многочисленные исследования были направлены на разработку синтетических МК, сохраняющих выраженную физиологическую активность и обладающих высокой биодоступностью. Гексапептид семакс (МЕНFPGP) является аналогом фрагмента АКТГ(4–10), обладающим пролонгированным нейротропным действием. Изучение физиологической активности этого пептида в экспериментах на животных показало, что он улучшает память и внимание, обладает антигипоксическим действием, оказывает положительное действие на модели паркинсонизма, вызванного введением нейротоксина (Ashmarin *et al.*, 1995; Левицкая и др., 2002). Длительность ноотропных эффектов семакса составляет 20–24 ч (Ashmarin *et al.*, 1995). Клинические исследования доказали его высокую эффективность при лечении интеллектуально-мнестических расстройств различного генеза (Ашмарин и др., 1997). Введение семакса оказывает выраженное позитивное действие при лечении инсульта (Гусев и др., 1997). В настоящее время семакс успешно используется в медицине в качестве ноотропного и нейропротекторного лекарственного средства. Исследования эффектов пептида, направленные на выяснение спектра его физиологической активности и расширение его клинического применения, продолжаются. Ранее нами было показано, что семакс при хроническом введении животным оказывает анксиолитическое и антидепрессантное действие (Виленский и др., 2007). Однако влияние однократного введения семакса на эмоциональное состояние животных не исследовано.

Холецистокинин (ХЦК) является гастроинтестинальным пептидом, присутствие которого показано также в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. Фрагмент этого пептида ХЦК(30–33) – холецистокинин-тетрапептид (ХЦК-4) является хорошо известным анксиогенным фактором. Периферическое введение этого пептида вызывает паническую реакцию и выраженные эмоции тревоги и страха у человека (Koszycki *et al.*, 2005). Внутрибрюшинное введение ХЦК-4 в дозах 20–400 мкг/кг приводит к увеличению уровня тревожности и депрессивности у крыс (Ashmarin *et al.*, 2004). Данный пептид используют в экспериментах для создания моделей повышенной тревожности и депрессивности.

Целью работы явилось изучение влияния семакса на уровень тревожности и степень депрессивности экспериментальных животных в норме и на фоне действия ХЦК-4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самцах белых нелинейных крыс массой 220–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, все эксперименты проводили с 11.00 до 18.00.

Пептиды семакс и ХЦК-4 синтезированы в Институте молекулярной генетики РАН. ХЦК-4 вводили внутрибрюшинно в дозе 400 мкг/кг в водном растворе в объеме 1 мл/кг за 40 мин до тестирования. Семакс вводили интраназально в дозе 50 или 500 мкг/кг в водном растворе в объеме 0.1 мл/кг за 15 мин до тестирования. Контрольные животные получали инъекции растворителя в эквивалентном объеме в соответствующие сроки.

Уровень тревожности животных оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Экспериментальная камера лабиринта состоит из 4 расходящихся из центра рукавов (длина 35 см, высота стенок 20 см). Два противоположных рукава затемнены и закрыты с торцов стенками, два других освещены и открыты. Лабиринт устанавливали на высоте 50 см от пола. Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 3 мин регистрировали показатели: общее время нахождения на свету, число свешиваний с открытых рукавов, число пересечений центра лабиринта и уровень груминга.

Для оценки выраженности депрессивных компонентов поведения использовали метод “принудительного плавания”. Тестирование проводилось в цилиндрической емкости объемом 25 л на 2/3 заполненной водой ($t = 27–28^{\circ}\text{C}$). Глубина сосуда не позволяла крысе касаться дна емкости задними лапами и хвостом. Животное помещали в воду и в течение 10 мин визуально регистрировали параметры: суммарная длительность активного плавания (крыса совершает активные плавательные движения, перемещаясь внутри емкости), суммарная длительность клаиминга (крыса совершает движения передними лапами, пытаясь выбраться из воды, карабкается по стенке сосуда), суммарная длительность иммобилизации (животное практически неподвижно, движения направлены только на поддержание тела на поверхности воды) и латентный период первой иммобилизации.

Обработка результатов производилась с помощью пакета программ “Statistica”. Отличия между группами оценивались с помощью ANOVA-методов и точного критерия Фишера. Данные представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния семакса на уровень тревожности животных в норме не выявило достоверного

Таблица 1. Влияние семакса на параметры поведения крыс в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”

Доза	Группа	Время на свету, с	Число пересечений центра лабиринта	Число свешиваний	Груминг
50 мкг/кг	Контроль (41)	38.3 ± 4.7	2.4 ± 0.3	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.4
	Опыт (40)	44.4 ± 4.5	2.5 ± 0.3	3.5 ± 0.6	2.4 ± 0.4
500 мкг/кг	Контроль (64)	41.6 ± 4.2	3.3 ± 0.2	5.2 ± 0.5	2.2 ± 0.3
	Опыт (65)	34.5 ± 3.2	3.0 ± 0.3	5.0 ± 0.5	2.2 ± 0.3

Примечание. В скобках указано число животных в группе, для табл. 1, 2.

Таблица 2. Влияние семакса на параметры поведения крыс в тесте “принудительное плавание”

Доза	Группа	Длительность клайминга, с	Активное плавание, с	Длительность иммобилизации, с	ЛП иммобилизации, с
50 мкг/кг	Контроль (56)	105.4 ± 7.6	108.3 ± 9.6	386.2 ± 12.5	137.9 ± 7.8
	Опыт (54)	111.8 ± 8.1	85.5 ± 6.1 *	402.7 ± 10.2	131.5 ± 8.7
500 мкг/кг	Контроль (36)	95.2 ± 10.2	112.4 ± 10.7	392.4 ± 14.3	147.4 ± 10.8
	Опыт (34)	121.8 ± 15.4 *	77.0 ± 7.8 *	401.1 ± 14.5	141.0 ± 14.6

* Достоверные отличия от контроля – $p < 0.05$.

изменения показателей поведения крыс в тесте ПКЛ при введении пептида в дозах 50 и 500 мкг/кг за 15 мин до тестирования (табл. 1). Следовательно, при однократном введении в исследованном интервале доз семакс не влияет на уровень тревожности животных в норме.

При исследовании влияния семакса на выраженность депрессивных компонентов поведения было показано, что введение пептида в дозах 50 и 500 мкг/кг за 15 мин до опыта приводит к снижению длительности активного плавания по сравнению с контролем (табл. 2). Кроме того, в группе крыс, получавших семакс в дозе 500 мкг / кг, отмечалось увеличение длительности клайминга. Параметры поведения, в большей степени отражающие уровень депрессивности животных (длительность иммобилизации и латентный период первой иммобилизации), достоверно от контроля не отличались.

При изучении эффектов семакса в модели принудительного плавания нами было проведено большое число независимых экспериментов. Анализ результатов, полученных в отдельных экспериментах, показал, что в случае животных с исходно высокой степенью депрессивности введение семакса приводило к достоверному снижению длительности и числа периодов иммобилизации, а также увеличению латентного периода (ЛП) иммобилизации. В том случае, когда депрессивные составляющие поведения в контрольной группе были менее выраже-

ны, инъекция пептида не приводила к достоверному изменению регистрируемых показателей. Нами была зарегистрирована значимая корреляционная зависимость между величиной регистрируемого показателя в контрольной группе животных и изменением этого показателя в группе крыс, получавших семакс. Так, для длительности иммобилизации оценка корреляционной зависимости показала следующие коэффициенты корреляции по Спирману: ($R = -0.79, p < 0.04$) и ($R = -0.90, p < 0.04$) в случае введения семакса в дозе 50 мкг/кг и в дозе 500 мкг/кг, соответственно (рис. 1). На основании полученных данных можно заключить, что однократное введение семакса в исследованных дозах оказывает нормализующее воздействие на депрессивные составляющие поведения крыс в тесте “принудительное плавание”.

Во второй части исследования нами изучалось влияние семакса на эмоциональное состояние животных на фоне действия ХЦК-4. Инъекция семакса не приводила к значимым изменениям поведения животных в тесте ПКЛ. Введение тетрапептида за 40 мин до тестирования вызывало достоверное снижение времени, проведенного на освещенной части лабиринта, числа свешиваний с открытых рукавов и числа пересечений центра лабиринта, а также увеличение уровня груминга относительно контрольных значений. Таким образом, введение ХЦК-4 приводило к увеличению тревожности жи-

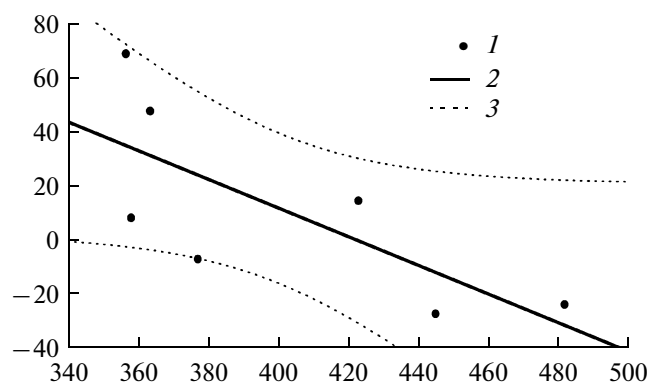


Рис. 1. Зависимость эффекта семакса от выраженности депрессивных составляющих поведения контрольных животных. По оси абсцисс — средняя длительность иммобилизации в контрольных группах крыс по отдельным экспериментам, по оси ординат — изменение длительности иммобилизации в опытных группах относительно контроля по отдельным экспериментам (средняя длительность иммобилизации в опытной группе — средняя длительность иммобилизации в контрольной группе). 1 — результаты, полученные в отдельных экспериментах; 2 — результаты корреляционного анализа; 3 — граница доверительного интервала.

вотных в данном тесте (рис. 2). В группе крыс, получавших семакс на фоне действия ХЦК-4, отмечалось достоверное увеличение груминга по сравнению с контролем, остальные параметры поведения животных значимо от контроля не отличались. Кроме того, в этой группе животных время, проведенное на освещенной части лабиринта, число свешиваний с открытых рукавов и число пересечений центра лабиринта было достоверно выше, чем в группе крыс, которым вводили только ХЦК-4. Следовательно, введение семакса ослабляло повышение тревожности, вызванное введением ХЦК-4.

В тесте “принудительное плавание” в группе крыс, получавших семакс, не было зарегистрировано значимых изменений регистрируемых параметров по сравнению с контролем. Введение ХЦК-4 приводило к достоверному увеличению длительности иммобилизации, а также снижению длительности клайминга и ЛП первой иммобилизации относительно контрольных значений (рис. 3), т.е. к увеличению степени депрессивности животных. Параметры поведения крыс, которым вводили семакс на фоне действия ХЦК-4, достоверно от контроля не отличались. При этом относительно группы животных, получавших только ХЦК-4, отмечалось значимое снижение длительности иммобилизации, а также увеличение длительности клайминга и ЛП иммобилизации. Следовательно, введение семакса на фоне действия ХЦК-4 нормализовало поведение животных, нарушенное тетрапептидом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что однократное введение семакса в дозах 50 и 500 мкг / кг не приводит к изменению уровня тревожности животных в норме, т.е. в отличие от природных МК семакс не обладает анксиогенной активностью. Исследования *in vivo* показали, что семакс способен блокировать вызванное α -МСГ повышение уровня цАМФ в клетках, экспрессирующих МС4R. Кроме того, внутрижелудочковое введение пептида в дозе 15 мкг на крысу подавляет интенсивный груминг, вызванный введением α -МСГ. Следовательно, семакс проявляет свойства антагониста МС4 рецепторов (Adan *et al.*, 1994). Именно этот тип рецепторов, как предполагается, опосредует влияние МК на стрессорную реакцию и эмоциональное поведение животных (Chaki, Okuyama, 2005). Однако в проведенных нами экспериментах предварительное введение семакса в исследованных дозах не приводило к изменению уровня тревожности животных, т.е. семакс в данном случае не проявлял свойства антагониста МС4R. Можно предположить, что при однократном периферическом введении использованных доз пептида концентрация семакса в мозге, необходимая для проявления такого рода активности, не достигается.

Изучение влияния семакса на выраженность депрессивных компонентов поведения крыс в тесте “принудительное плавание” показало, при однократном введении пептида его влияние на параметры, отражающие степень депрессивности, незначительно и зависит от исходного состояния животных, т.е. введение семакса в исследованных дозах оказывает нормализующее воздействие на депрессивные составляющие поведения крыс в данном тесте. Однако при этом отмечается изменение активного поведения животных — увеличение клайминга и снижение длительности активного плавания. В настоящее время, помимо длительности иммобилизации, в тесте принудительное плавание регистрируют две формы активного поведения. Показано, что усиление клайминга связано с увеличением активности норадренергической системы, в то время как возрастание серотонинергической нейротрансмиссии может лежать в основе увеличения длительности активного плавания (Detke *et al.*, 1995). Изучение влияния семакса на систему биогенных аминов мозга показало, что введение этого пептида в дозе 50 мкг/кг вызывает значительное повышение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс (Гецова и др., 1988). Можно предположить, что зарегистрированное нами изменение форм активного поведения крыс в тесте “принудительное плавание” связано с влиянием семакса на норадренергическую систему мозга.

Проведенные эксперименты показали, что введение семакса на фоне действия ХЦК-4 в значительной степени нормализует эмоциональное состояние

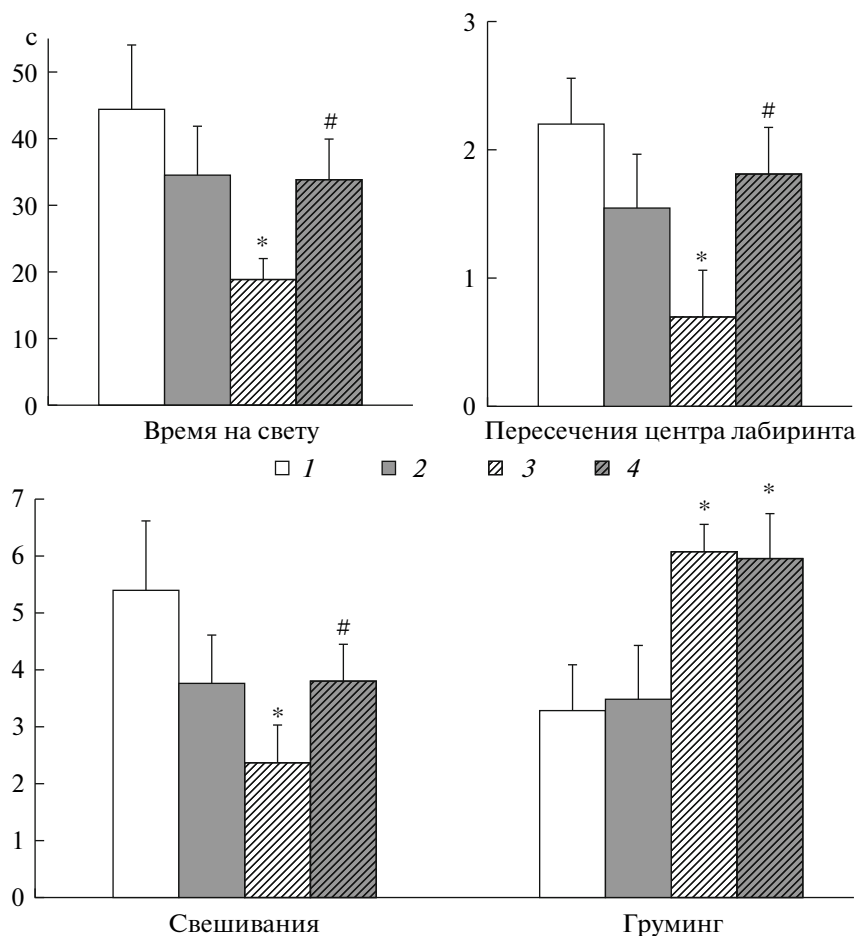


Рис. 2. Влияние семакса, ХЦК-4 и их совместного введения на поведение крыс в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”: 1 – контроль, 2 – семакс, 3 – ХЦК-4, 4 – ХЦК-4 + семакс; * – значимые отличия от контроля, $p < 0.05$, # – от группы с введением ХЦК-4 (для рис. 2, 3).

животных, нарушенное введением тетрапептида. Известно, что при повышении тревожности и депрессивности наблюдается снижение оборота серотонина в ЦНС (Kent *et al.*, 1998). Многочисленные данные свидетельствуют о функциональной взаимосвязи между серотонин- и ХЦК-ергическими системами. Показано, что введение предшественника или ингибитора обратного захвата серотонина значительно снижают выраженность эффектов ХЦК-4, т.е. увеличение активности серотонинергической системы оказывает протективное действие в случае ХЦК-вызванных нарушений (Megen, van *et al.*, 1997; Maron *et al.*, 2004). При этом уровень активности норадренергической системы не влияет на эффекты ХЦК-4 (Megen, van *et al.*, 1996). Изучение влияния семакса на серотонинергическую систему мозга показало, что введение пептида приводит к активации этой системы и ускорению оборота серотонина в мозге животных (Egemin *et al.*, 2005). Таким образом, в основе эффектов семакса, наблюдаемых на фоне действия ХЦК-4, может лежать увеличение

функциональной активности серотонинергической системы.

На основании полученных данных можно заключить, что семакс при однократном введении не влияет на тревожность и депрессивность животных в норме, однако в случае повышенного уровня тревожности и депрессивности способен оказывать анксиолитическое и антидепрессантное действие. Таким образом, семакс, в отличие от его природного прототипа АКТГ(4–10) (MENFRWG), не обладает анксиогенной активностью, что, вероятно, связано с отсутствием в его структуре последовательности FRWG, которая определяет анксиогенные свойства природных МК (Wolterink, van Ree, 1988). При этом можно отметить сходство эффектов семакса и аналога АКТГ(4–9) ORG 2766. Было показано, что выраженность анксиолитических эффектов ORG 2766 зависит от условий эксперимента и исходного состояния животных (Niesink, van Ree, 1894; Wolterink, van Ree, 1987). Таким образом, семакс, как и ORG 2766, оказывает нормализующее влияние на эмоциональное состояние животных.

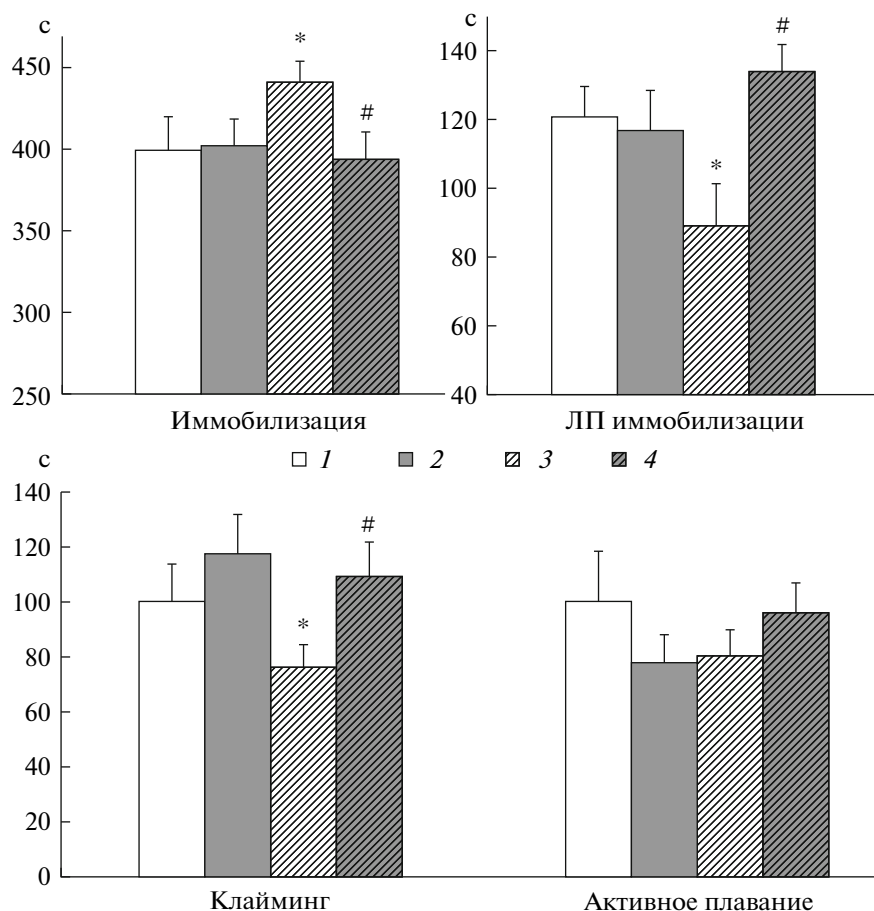


Рис. 3. Влияние семакса, ХЦК-4 и их совместного введения на поведение крыс в тесте “принудительное плавание”.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН “Молекулярная и клеточная биология”, гранта Научные школы № НШ-5638.2006.4 и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 07-04-00733).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ашмарин И.П., Незавибатко В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренорекортикотропина 4–10 – Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 420–430.
- Виленский Д.А., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А. и др. Влияние хронического введения семакса на исследовательскую активность и эмоциональное состояние белых крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 6. С. 661–669.
- Гецова В.М., Орлова Н.В., Фоломкина А.А., Незавибатко В.Н. Влияние аналога АКТГ на процессы обучения и памяти у крыс // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 1988. Т. 38. № 6. С. 1041–1047.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф. и др. Эффективность семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. Т. 97. № 6. С. 26–34.
- Левицкая Н.Г., Себенцова Е.А., Андреева Л.А. и др. Нейропротекторные эффекты семакса на фоне МФТП-вызванных нарушений дофаминергической системы мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 11. С. 1369–1377.
- Adan A.H., Oosterom J., Ludvigsdottir G. et al. Identification of antagonists for melanocortin MC3, MC4 and MC5 receptors // Eur. J. Pharmacol. 1994. V. 269. P. 331–337.
- Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Levitskaya N.G. et al. Design and investigation of an ACTH(4–10) analogue lacking D-amino acids and hydrophobic radicals // Neurosci. Res. Commun. 1995. V. 16. № 2. P. 105–112.
- Ashmarin I.P., Rud’ko O.I., Danilova R.A., Andreeva L.A. Postponed effect of cholecystokinin fragments 30–33 (CCK-4) and 31–33 (CCK-3), on albino rats behavior // Neurosci. Res. Comm. 2004. V. 34. № 3. P. 165–173.

- Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M.* Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation // *Pharmacol. Rev.* 2004. V. 56. № 1. P. 1–29.
- Chaki S., Okuyama S.* Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression // *Peptides.* 2005. V. 26. P. 1952–1964.
- Clarke A., File S.E.* Social and exploratory behavior in the rat after septal administration of ORG 2766 and ACTH(4–10) // *Psychoneuroendocrinology.* 1983. V. 8. № 3. P. 343–350.
- Cone R.D.* Anatomy and regulation of the central melanocortin system // *Nature Neurosci.* 2005. V. 8. P. 571–578.
- Detke M.J., Rickels M., Lucki I.* Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants // *Psychopharmacology (Berl).* 1995. V. 121. № 1. P. 66–72.
- Eremin K.O., Kudrin V.S., Saransaari P. et al.* Semax, an ACTH(4–10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain system in rodent // *Neurochem. Res.* 2005. V. 30. № 12. P. 1493–1500.
- Goyal S.N., Kokare D.M., Chopde C.D., Subhedar N.K.* Alpha-melanocyte stimulating hormone antagonizes antidepressant-like effect of neuropeptide Y in Porsolt's test in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. V. 85. № 2. P. 369–377.
- Kent J.M., Coplan J.D., Gorman J.M.* Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety // *Biol. Psychiatry.* 1998. V. 44. № 9. P. 812–824.
- Kokare D.M., Dandekar M.P., Chopde C.D., Subhedar N.K.* Interaction between neuropeptide Y and alpha-melanocyte stimulating hormone in amygdala regulates anxiety in rats // *Brain Res.* 2005. V. 1043. № 1–2. P. 107–114.
- Kozyski D., Torres S., Swain J.E., Bradwejn J.* Central cholecystokinin activity in irritable bowel syndrome, panic disorder, and healthy controls // *Psychosom. Med.* 2005. V. 67. № 4. P. 590–595.
- Maron E., Toru I., Vasar V., Shlik J.* The effect of 5-hydroxytryptophan on cholecystokinin-4-induced panic attacks in healthy volunteers // *J. Psychopharmacol.* 2004. V. 18. № 2. P. 194–199.
- Megen, van H.J., Westenberg H.G., Den Boer J.A., Kahn R.S.* The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996. V. 6. № 3. P. 187–194.
- Megen, van H.J., Westenberg H.G., den Boer J.A. et al.* Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks // *Psychopharmacology (Berl).* 1997. V. 129. № 4. P. 357–364.
- Niesink R.J., van Ree J.M.* Analysis of the facilitatory effect of the ACTH(4–9) analog ORG 2766 on active social contact in rats // *Life Sci.* 1984. V. 34. № 10. P. 961–970.
- Shimazaki T., Chaki S.* Anxiolytic-like effects of a selective and nonpeptidergic melanocortin-4 receptor antagonist, MCL0129, in a social interaction test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. V. 80. № 3. P. 195–400.
- Starowicz K., Przewlocka B.* The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception // *Life Sci.* 2003. V. 73. № 7. P. 823–847.
- Wikberg J.E.C., Muceniec R., Mandrika I. et al.* New aspects on the melanocortins and their receptors // *Pharmacol. Res.* 2000. V. 42. № 5. P. 393–420.
- Wolterink G., van Ree J.M.* The ACTH4–9 analog ORG 2766 “normalizes” the changes in motor activities of rats elicited by housing and test conditions // *Brain Res.* 1987. V. 421. № 1–2. P. 41–47.
- Wolterink G., van Ree J.M.* Stress-induced hypokinesia is facilitated by ACTH(7–10) // *Peptides.* 1988. V. 9. № 2. P. 277–282.
- Yamano Y., Yoshioka M., Toda Y. et al.* Regulation of CRF, POMC and MC4R gene expression after foot shock stress in the rat amygdala and hypothalamus // *J. Vet. Med. Sci.* 2004. V. 66. № 11. P. 1323–1327.

Influence of Semax on the Emotional State of White Rats in the Norm and Against the Background of Cholecystokinin-Tetrapeptide Action

N. G. Levitskaya^a, D. A. Vilenskii^b, E. A. Sebentsova^a, L. A. Andreeva^a,
A. A. Kamensky^b, and N. F. Myasoedov^a

^a*Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow*

^b*Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow*

E-mail: nlevitskaya@mail.ru

Abstract—The effects of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH(4–10)) analog, Semax (MEHFPGP), on the level of anxiety and depression in white rats have been studied in the normal state and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) action. Semax was injected intranasally in doses of 50 and 500 µg/kg 15 min before the testing. CCK-4 was administered intraperitoneally in a dose of 400 µg/kg 40 min before the testing. The level of anxiety was estimated in the elevated plus-maze test, and the degree of depression, in the forced swimming test. Semax administration did not influence the emotional state of animals in the normal state. The CCK-4 injection led to an increase in anxiety and depression in rats. Semax normalized the animal behavior disturbed by the CCK-4 administration, which attests to its anxiolytic and antidepressant effects at elevated levels of anxiety and depression.