

ФИЗИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ; ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

УДК 591.5:577.112.389

**ФРАГМЕНТ КОРТИКОЛИБЕРИНА CRF<sub>4-6</sub> РАЗНОНАПРАВЛЕННО  
ИЗМЕНЯЕТ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В СТРЕССИРУЮЩИХ  
И БЕССТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ**

© 2005 г. **Е. Ю. Макаренко, Д. В. Цвиркун, Л. А. Андреева\*,  
А. А. Мартьянов**

*Кафедра физиологии человека и животных Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,  
\* Институт молекулярной генетики РАН, Москва,  
e-mail: kmakarenko@yandex.ru*

Поступила в редакцию 10.02.2004 г.

Принята в печать 04.10.2004 г.

Изучали влияние центрально вводимого трипептидного фрагмента кортиколиберина CRF<sub>4-6</sub> (6, 30, 150 нмоль/крысу) на поведение крыс в бесстрессовой и стрессирующей обстановке. В бесстрессовых условиях ("домашняя клетка") CRF<sub>4-6</sub> активизирует поведение: у животных повышается двигательная и ориентировочно-исследовательская активность, сокращается продолжительность пассивного поведения и сна. В стрессирующих условиях (приподнятый крестообразный лабиринт) CRF<sub>4-6</sub> угнетает исследовательское поведение: у крыс снижается число стоек и выглядываний в открытые лучи лабиринта, увеличивается продолжительность пассивного поведения. В обоих случаях эффект носит зависимый от дозы характер. Картина поведенческих эффектов CRF<sub>4-6</sub> сходна с известным действием полноразмерной молекулы кортиколиберина, на основании чего можно предположить, что трипептид является составной частью одного из активных центров или физиологически значимым дериватом CRF.

*Ключевые слова: фрагмент кортиколиберина, поведение, приподнятый крестообразный лабиринт, тревожность.*

**Corticoliberin Fragment CRF<sub>4-6</sub> Modifies Rat Behavior in Opposite Ways  
under Stressing and Non-stressing Conditions**

**E. Yu. Makarenko, D. V. Tsvirkoun, L. A. Andreeva, A. A. Mart'ianov**

*Department of Human and Animal Physiology, M.V. Lomonosov Moscow State University,  
Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow  
e-mail: kmakarenko@yandex.ru*

The effects of tripeptide corticoliberin fragment CRF<sub>4-6</sub> (icv; 6, 30, and 150 nmol/head) on behaviour of rats were investigated under non-stressing and stressing conditions. CRF<sub>4-6</sub> activated rat behaviour under non-stressing conditions (home cage): the duration of locomotion and exploratory behaviour was increased whereas the duration of passive behaviour and sleep was decreased. On the other hand, CRF<sub>4-6</sub> suppressed the rat exploratory behaviour under stressing conditions (elevated plus-maze): the duration of non-exploratory behaviour was increased; numbers of rearings and leanings out to open arms were reduced. All observed effects of the tripeptide CRF<sub>4-6</sub> were dose-dependent. Behavioural effects of the tripeptide were similar to the well-known action of the whole corticoliberin molecule. Therefore we suggest that CRF<sub>4-6</sub> is located in the active part of CRF or it can be a physiologically active corticoliberin derivative.

*Key words: corticoliberin fragment, behaviour, elevated plus-maze, anxiety.*

Кортиколиберин (corticotropin releasing factor, CRF) – гипоталамический рилизинг-фактор и нейромодулятор, обнаруженный во многих структурах центральной нервной системы и на периферии, один из основных регуляторов ответа организма на стрессирующее воздействие. CRF активизирует гипофизарно-надпочечниковую гормональную ось, а также изменяет работу висцеральных систем и

занимает важное место среди эндогенных нейрорхимических регуляторов поведения [3].

В настоящей работе исследовали влияние трипептидного фрагмента кортиколиберина CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс. Выбор фрагмента CRF<sub>4-6</sub> для изучения основан на том, что данная последовательность представлена в неизменном виде и явля-

ется эволюционно консервативным участком в N-концевой области молекул кортиколиберина и родственных ему пептидов, таких как урокортин I, уротензин и саувагин, у разных видов и даже классов позвоночных [5, 10]. Ранее было показано, что CRF<sub>4-6</sub> присущи некоторые эффекты, сходные с действием кортиколиберина. Так, трипептид при центральном введении в больших дозах, не изменяя активности гипофизарно-надпочечниковой оси, вызывает судороги у мышей [7]. В диапазоне доз, близком к физиологическому, CRF<sub>4-6</sub> оказывает стимулирующее действие на работу сердца и поведение крыс [1]. Таким образом, очевидно, что этот участок не является ответственным за активацию гормональной оси, но вместе с тем ему присущи некоторые кортиколиберин-подобные эффекты.

Поведенческие эффекты пептидов семейства CRF зависят от внешних условий. Кортиколиберин, саувагин, уротензин и урокортин I при центральном введении увеличивают локомоторную активность, а также число стоек у крыс в привычной обстановке [2–4]. В то же время CRF и урокортин I оказывают выраженное анксиогенное действие в стрессирующих условиях, например в приподнятом крестообразном лабиринте: увеличивают частоту проявления фризинг-реакций, снижают число выходов и продолжительность нахождения на открытых лучах лабиринта, а также уменьшают общую длину пробега [3, 4, 12]. Важно отметить, что поведенческие эффекты кортиколиберина практически не развиваются при его системном введении, а у гипофизэктомированных животных центральное действие CRF имеет такую же выраженность и направленность, что у интактных [3, 6].

Исходя из данных о сходстве ранее изученных эффектов полноразмерного кортиколиберина и его фрагмента CRF<sub>4-6</sub> и разнонаправленном действии CRF на поведение животных в различных условиях, целью настоящей работы было изучение влияния центрально вводимого трипептида CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в бесстрессовой обстановке (“домашняя клетка”), а также в стрессирующих условиях (приподнятый крестообразный лабиринт).

## МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на самцах беспородных белых крыс массой 350–450 г. Было проведено две серии экспериментов:

– в первой изучали поведенческие эффекты CRF<sub>4-6</sub> в привычных для животного условиях (“домашняя клетка”). Общее число использованных животных 27;

– во второй исследовали влияние CRF<sub>4-6</sub> на тревожность животных в приподнятом крестообразном лабиринте. Общее число животных 38.

В работе использовали трипептид CRF<sub>4-6</sub> (Pro-Pro-Ile), синтезированный в Институте молекулярной генетики РАН. CRF<sub>4-6</sub> вводили в боковой желудочек головного мозга крыс в дозах 6, 30 или 150 нмоль/крысу, в контроле использовали физиологический раствор. Выбор доз основан на результатах предыдущей работы [1] и отсутствии данных литературы о существовании эндогенного CRF<sub>4-6</sub> в мозге животных, а также исходя из того, что для центрального введения крысам используют кортиколиберин в дозах от долей до десятков наномолей на животное, что на несколько порядков превосходит существующие концентрации этого пептида в ликворе и плазме крови [3, 8]. Вещества вводили с помощью микрошприца “Hamilton” (США) с присоединенной полиэтиленовой трубкой с наконечником из инъекционной иглы диаметром 0.5 мм. Продолжительность введения в обеих сериях экспериментов составляла 2 мин, объем вводимой жидкости 5 мкл.

*Вживление канюли.* За 2–3 дня до поведенческих экспериментов крысам имплантировали канюлю в боковой желудочек головного мозга. Операцию проводили под нембуталовым наркозом (45 мг/кг, внутривенно). Канюли длиной 7 мм изготавливали из инъекционных игл диаметром 0.8 мм. Координаты вживления канюли: AP 0; L 2–2.5; H 4–4.5 [9]. Для закрепления канюли на черепе использовали фиксирующий винт (1.5 × 3.5 мм) и самотвердеющую пластмассу.

### Регистрация поведенческой активности крыс в условиях “домашней клетки”

В послеоперационный период и во время опытов крысы находились в индивидуальных плексигласовых камерах (30 × 30 × 30 см) с постоянным доступом к воде и пище (“домашних клетках”). С каждым животным проводили три эксперимента с интервалами 2 дня (один контрольный и два опытных – с введением трипептида в различных дозах, порядок проведения которых варьировали для исключения влияния привыкания животных к условиям опыта и других систематических ошибок).

Перед началом тестирования после присоединения шприца с трубкой к канюле крысу адаптировали к экспериментальным условиям не менее 0.5 ч. В эксперименте выделяли два периода: 15 мин – фоновая регистрация спонтанной активности животных, в конце которой производили введение веществ; 45 мин – регистрация поведения после введения веществ. Конструкция микрошприца с трубкой позволяла вводить вещества в желудочек мозга непосредственно в ходе опыта, не беспокоя животное. Поведенческую активность регистрировали в течение всего часа, отмечали начало и окончание определенных видов активности с помощью компьютерной программы. Выделяли следующие виды поведения: движение по камере, ориентировочно-исследовательскую активность без

Показатели поведения крыс в “норковой камере”

Группы	Горизонтальная активность	Стойки	Заглядывания в “норки”	Груминг	Длительность груминга	Дефекации
1-й эксперимент						
Контроль, n = 7	20.1 ± 2.8	9.9 ± 1.6	6.9 ± 0.8	2.7 ± 0.8	11.6 ± 3.1	3.1 ± 0.6
Опыт 1, n = 7	21.9 ± 1.3	11.4 ± 0.9	7.6 ± 1.2	4.1 ± 0.7	12.0 ± 1.6	2.9 ± 0.7
Опыт 2, n = 10	22.2 ± 1.8	10.1 ± 1.1	7.1 ± 1.3	2.8 ± 0.5	12.8 ± 3.1	3.5 ± 0.7
2-й эксперимент						
Контроль, n = 7	19.0 ± 6.8	10.3 ± 3.6	7.3 ± 2.6	2.9 ± 1.0	12.6 ± 4.4	3.1 ± 1.1
Опыт, n = 7	19.4 ± 6.9	10.3 ± 3.6	8.3 ± 2.9	2.7 ± 1.0	10.0 ± 3.5	3.6 ± 1.3

*Примечание.* Данные представлены в виде среднее ± ошибка среднего.

перемещения по камере (движения головой, обнюхивания и т.п.), пассивное поведение, сон, а также груминг, питание и питье. При последующей обработке данных проводили точный хронометрический анализ поведения, рассчитывая продолжительность каждого вида поведенческой активности, и количественный анализ, используя 4-балльную шкалу: 0 – сон; 1 – пассивное поведение; 2 – ориентировочно-исследовательская активность без передвижения по камере (движения головой, обнюхивания и т.п.); 3 – двигательная активность, в том числе локомоция, стойки, еда, питье, груминг. Отдельно проанализировали структуру поведения животных в течение 15 мин после введения веществ, т.е. в интервале, когда влияние пептида наиболее выражено. Для этого рассчитывали суммарную продолжительность каждого из видов активности в этот период.

**Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ)**

В послеоперационный период крысы находились в клетках по 4–5 животных с постоянным доступом к воде и пище. Каждое животное использовали в экспериментах однократно. Для разделения на экспериментальные группы животных предварительно тестировали в “норковой камере” (50 × 50 × 40 см; пол приподнят над основанием на 3 см, снабжен 17 отверстиями диаметром 3 см и разделен на девять квадратов). В течение 2 мин оценивали ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное состояние животных на основании следующих параметров: горизонтальная (переходы из одного квадрата в другой) и вертикальная (стойки) активность, груминг (число реакций и общая продолжительность), число обследованных “норок”, а также дефекации (число болюсов). На основании тестирования в “норковой камере” животных распределяли на экспериментальные группы таким образом, чтобы средние показатели и их отклонения в различных группах не различались (таблица).

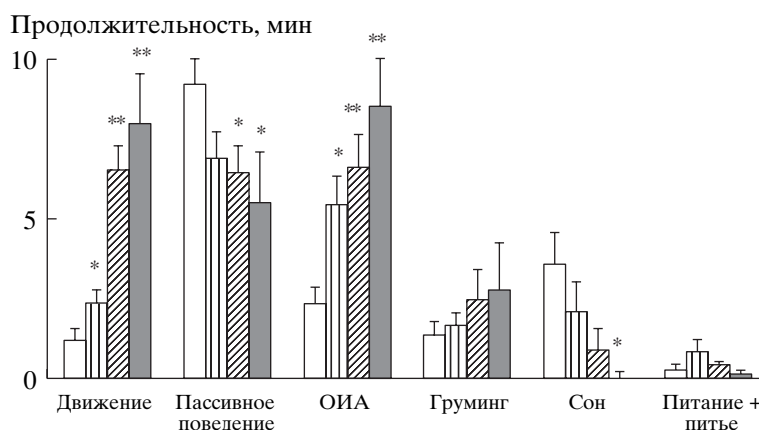
Спустя сутки после тестирования в “норковой камере” проводили эксперимент в ПКЛ. Лабиринт представлял собой крестообразную платформу, приподнятую над полом на центральной опоре на высоту 80 см, с четырьмя лучами (ширина – 10 см, длина – 45 см). Пара противоположных лучей имела боковые стенки высотой 10 см, другие два были полностью открыты. Через 1–2 мин после введения вещества крысу помещали в центр платформы головой в сторону открытого луча. В течение 5 мин регистрировали следующие показатели: число заходов в закрытые и открытые лучи, число выглядываний в открытые лучи; продолжительность пребывания на открытых лучах; продолжительность пассивного поведения (замирание и затаивание); число и общую продолжительность актов груминга; число стоек. Поскольку вторая серия экспериментов была выполнена в два этапа с использованием разных животных и введением CRF<sub>4-6</sub> в различных дозах, параметры поведения крыс в каждом случае выражали в процентах относительно средних контрольных значений, которые принимали за 100%.

*Морфологический контроль.* Для оценки точности вживления канюли всем животным после окончания эксперимента под нембуталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно) через канюлю вводили 5 мкл разбавленной черной туши. После этого вскрывали грудную клетку и перфузировали животное через левый желудочек сердца вначале физиологическим раствором, а затем – раствором формалина и декапитировали. Препарат на несколько дней помещали в 10%-ный раствор формалина. Точность вживления канюли оценивали визуально на фронтальных срезах головного мозга по локализации пятна туши. Вживление считали успешным, если тушь обнаруживалась хотя бы в одном из боковых желудочков. В иных случаях вживление канюли считали неудачным и при обработке данные не использовали.

*Статистическую обработку* данных проводили на IBM PC с помощью программы Statistica 5.0, используя непараметрические критерии Манна –



**Рис. 1.** Влияние CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в “домашней клетке”. По оси абсцисс – время эксперимента, мин; по оси ординат – поведенческая активность, баллы (описание в тексте). Линии со светлыми кружками – физиологический раствор (контроль), с треугольниками – CRF<sub>4-6</sub> (6 нмоль/крысу), с ромбами – CRF<sub>4-6</sub> (30 нмоль/крысу), с квадратами – CRF<sub>4-6</sub> (150 нмоль/крысу). Стрелка – введение веществ. \* –  $p < 0.05$  по сравнению с контролем.



**Рис. 2.** Продолжительность различных видов поведения крыс в “домашней клетке” в течение 15 мин после введения CRF<sub>4-6</sub>. По горизонтали – виды поведенческой активности животных; по вертикали – продолжительность, мин. Светлые столбики – физиологический раствор (контроль); с вертикальной штриховкой – CRF<sub>4-6</sub> (6 нмоль/крысу); с диагональной штриховкой – CRF<sub>4-6</sub> (30 нмоль/крысу); темные – CRF<sub>4-6</sub> (150 нмоль/крысу), ОИА – ориентировочно-исследовательская активность. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$  по сравнению с контролем.

Уитни (на достоверность отличий от контроля) и Краскелла – Уоллиса (на значимость влияния фактора дозы).

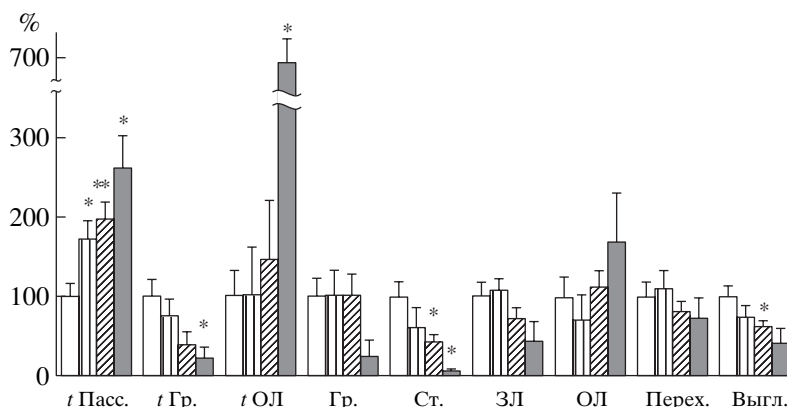
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Влияние CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в условиях “домашней клетки”

Наблюдение за поведением крыс в “домашних клетках” в течение 45 мин после центрального введения CRF<sub>4-6</sub> (опыт) или физиологического раствора (контроль) выявило, что трипептид существенно влияет на поведение животных. Так, в течение 15 мин до введения у животных всех групп преобладало пассивное поведение, введение физиологического раствора не изменяло поведения крыс, тогда как трипептид CRF<sub>4-6</sub> увеличивал по-

веденческую активность (рис. 1). Продолжительность выраженной активации поведения составляла 11, 14 и 29 мин (6, 30 и 150 нмоль пептида соответственно).

Анализ паттерна поведенческой активности в течение 15 мин после введения веществ (рис. 2) показал, что у крыс контрольной группы преобладало пассивное поведение (62% времени), не сопровождавшееся проявлениями ориентировочно-исследовательской активности, а также сон (24% времени). Продолжительность локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности и груминга у крыс контрольной группы была минимальной. CRF<sub>4-6</sub> зависимо от дозы увеличивал время, затраченное на движение и ориентировочно-исследовательскую активность, снижал продолжительность сна (уровень значимости зависимого



**Рис. 3.** Влияние CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. По горизонтали – параметры поведения активности животных: *t*пасс. – продолжительность пассивного поведения, *t*гр. – общая продолжительность актов груминга, *t*ол – длительность пребывания на открытых лучах лабиринта, Гр. – число актов груминга, Ст. – число стоек, ЗЛ – число заходов в закрытые лучи, ОЛ – число заходов в открытые лучи, Перех. – число переходов, Выгл. – число выглядываний в открытые лучи; по вертикали – величины параметров, % относительно контроля. Остальные обозначения как на рис. 2.

от дозы влияния  $p = 0.008$ ,  $p = 0.001$  и  $p = 0.007$  соответственно). Так, после введения трипептида в дозе 6 нмоль суммарная продолжительность всех видов активного поведения животных значительно увеличивалась и достигала 40% времени, а длительность пассивного поведения и сна снижалась до 46 и 14% времени соответственно. CRF<sub>4-6</sub> в дозе 30 нмоль увеличивал суммарную долю всех видов активного поведения до 51%, снижая при этом продолжительность пассивного поведения до 43%, а сна – до 6% времени. После введения трипептида в дозе 150 нмоль активное поведение составляло 63% времени, продолжительность пассивного поведения снижалась до 37%, эпизодов сна не наблюдалось.

Таким образом, трипептид CRF<sub>4-6</sub> при центральном введении вызывает зависимое от дозы повышение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, а также сокращение пассивного поведения и сна в привычных для животного условиях (“домашняя клетка”).

**Влияние CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте**

Наблюдение за поведением крыс в ПКЛ в течение 5 мин после центрального введения CRF<sub>4-6</sub> (опыт) или физиологического раствора (контроль) выявило, что исследуемый трипептид изменяет поведение животных в новой, стрессорирующей обстановке. Трипептид подавлял двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных, увеличивал продолжительность пассивного поведения, сокращал продолжительность груминга, число стоек и выглядываний в открытые лучи (рис. 3). Эффекты пептида на продолжительность замирания, число стоек и выглядываний в открытые лучи носили зависимый от дозы характер с уровнем значимости  $p = 0.009$ ,  $p = 0.022$  и  $p = 0.006$

соответственно. Так, после введения CRF<sub>4-6</sub> в дозе 6 нмоль продолжительность пассивного поведения увеличивалась на 72%, а число стоек уменьшалось на 39% относительно контрольных значений. Трипептид в дозе 30 нмоль увеличивал длительность пассивного поведения на 97%, а также снижал число выглядываний в открытые лучи на 38% и продолжительность груминга – на 61%. После введения пептида в дозе 150 нмоль продолжительность пассивного поведения возрастала на 161%, число стоек уменьшалось на 95%, число выглядываний в открытые лучи – на 60%, а продолжительность груминга – на 79%.

Чаще всего используемая характеристика поведения в ПКЛ – число выходов и продолжительность пребывания на открытых лучах лабиринта. При этом увеличение времени нахождения на открытых лучах трактуется как проявление анксиолитического, а уменьшение – анксиогенного влияния препарата. На наш взгляд, такой подход неполно характеризует эмоциональное состояние, сложность поведения животных и мотивационный конфликт в стрессогенной ситуации, что находит подтверждение в литературе [11]. Так, в настоящей работе при использовании малых доз CRF<sub>4-6</sub> наряду с отличиями от контроля в величине продолжительности замирания, а также числе стоек и выглядываний в открытые лучи не наблюдалось выраженных изменений времени нахождения на открытых лучах. В случае максимальной дозы трипептида животные достоверно дольше находились на открытых лучах лабиринта, но это связано не с повышением ориентировочно-исследовательской активности, а с угнетением исследовательского поведения в целом и длительным замиранием животных в предельно стрессовой ситуации – на открытом пространстве. По-видимому, предель-

ное возбуждение в сочетании с внешней потенциальной опасностью вызывало у животных ступороподобное состояние. В дополнение следует отметить, что в экспериментальной практике используются различные модификации приподнятого крестообразного лабиринта [11]. Сравнение методик показывает, что используемый нами ПКЛ является одним из наиболее стрессогенных вариантов.

Таким образом, трипептид CRF<sub>4-6</sub> при центральном введении угнетает ориентировочно-исследовательскую активность и оказывает зависимое от дозы анксиогенное действие в приподнятом крестообразном лабиринте.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты экспериментов показали, что центрально вводимый фрагмент кортиколиберина CRF<sub>4-6</sub> вызывает зависимую от дозы активацию поведения крыс в привычных условиях (“домашняя клетка”) и угнетает исследовательское поведение в стрессирующей обстановке (ПКЛ), что соответствует влиянию полноразмерной молекулы кортиколиберина на поведение животных [3]. Различная направленность действия CRF<sub>4-6</sub> на поведение крыс в разных экспериментальных условиях (в стрессирующей и бесстрессовой обстановке) не является парадоксальной и объясняется, вероятно, не влиянием на разные механизмы регуляции поведения и эмоционального состояния, а различной выраженностью активирующего действия. Как результат, трипептид в привычной обстановке оказывает пробуждающее (arousal-подобное) или протревожное влияние, что находит отражение в общей поведенческой активации, а в новой, стрессирующей ситуации, к которой, несомненно, относится пребывание в приподнятом крестообразном лабиринте, действие трипептида суммируется с активацией внутренней стрессорной системы организма и проявляется в угнетении исследовательского поведения вплоть до запредельного торможения (ступороподобное состояние на открытых лучах лабиринта при использовании максимальной дозы CRF<sub>4-6</sub>).

Значительное сходство поведенческих эффектов кортиколиберина и его фрагмента CRF<sub>4-6</sub>, по нашему мнению, не случайно. Несмотря на то что механизм действия CRF<sub>4-6</sub> до настоящего времени неизвестен, можно предположить, что изучаемый трипептидный фрагмент определяет действие CRF на поведение, т.е. либо входит в состав одного из активных центров кортиколиберина и имитирует негормональные эффекты полноразмерной молекулы, либо является физиологически активным дериватом CRF и может иметь самостоятельное значение в организме как фактор, дополняющий и пролонгирующий его действие. Поэтому можно предположить, что эффекты трипептида CRF<sub>4-6</sub> опосредуются либо мозговыми рецепторами кор-

тиколиберина, отличными от расположенных в гипофизе, либо собственными рецепторами.

В пользу этих гипотез свидетельствует то, что влияние CRF<sub>4-6</sub>, как и кортиколиберина, развивается очень быстро: в случае трипептида – уже в процессе введения [1], а при введении кортиколиберина – через несколько минут [12]. Это указывает на наличие в мозге специфических мишеней, функционирующих по лиганд-рецепторному типу, а не метаболических или иных длительных механизмов действия трипептида. Не исключено, что влияние экзогенного кортиколиберина обусловлено продуктами его расщепления, одним из которых может являться CRF<sub>4-6</sub>.

Другим подтверждением функциональной роли фрагмента CRF<sub>4-6</sub> в регуляции поведения и эмоционального состояния животных является то, что один из CRF-подобных пептидов, лишенный последовательности Pro-Pro-Phe, – урокортин II – демонстрирует отличную от кортиколиберина картину поведенческих эффектов при центральном введении [13]. Так, урокортин II подавляет локомоторную активность крыс в отличие от кортиколиберина, который ее усиливает. В ПКЛ через 1 ч после введения урокортин II не влияет на исследовательскую активность, но усиливает ее через 4 ч. Кортиколиберин, наоборот, угнетает исследовательскую активность через 1 ч и не изменяет ее через 4 ч после введения.

Отметим еще один аспект рассматриваемого вопроса. Пептидные последовательности, содержащие пролиновые остатки, довольно устойчивы к протеолизу, поэтому можно предположить, что трипептид является относительно долгоживущим продуктом расщепления кортиколиберина, дополняющим действие родительской молекулы. Отсутствие данных о возможных эндогенных источниках Pro-Pro-Phe и его мишенях, отличных от рецепторов кортиколиберина, не позволяет исключить возможности существования независимой от CRF системы синтеза и реализации физиологического действия трипептида, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В бесстрессовых условиях (“домашняя клетка”) трипептид CRF<sub>4-6</sub> оказывает активирующее влияние на поведение крыс: стимулирует двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, снижает продолжительность пассивного поведения и сна.

В стрессирующих условиях (приподнятый крестообразный лабиринт) CRF<sub>4-6</sub> оказывает угнетающее действие на исследовательское поведение, т.е. анксиогенное влияние: увеличивает продолжительность замирания, а также снижает число стоек и выглядываний в открытые лучи лабиринта.

Сходство выявленных в настоящей работе поведенческих эффектов CRF<sub>4-6</sub> и известных для кортиколиберина позволяет предположить, что трипептид, по крайней мере частично, определяет негормональное действие кортиколиберина, являясь частью активного центра или его физиологически активным эндогенным дериватом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаренко Е.Ю., Андреева Л.А., Боровик А.С., Мартыянов А.А. Влияние фрагмента кортиколиберина CRF<sub>4-6</sub> на частоту сердцебиений и поведение крыс // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 8. С. 943–950.
2. Britton D.R., Koob G.F., Rivier J., Vale W. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty // *Life Sci.* 1982. V. 31. № 4. P. 363–367.
3. Dunn A., Berridge C.W. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator anxiety or stress responses? // *Brain Res. Rev.* 1990. V. 15. P. 71–100.
4. Jones D.N., Kortekaas R., Slade P.D., Middlemiss D.N., Hagan J.J. The behavioural effects of corticotropin-releasing factor-related peptides in rats // *Psychopharmacology.* 1998. V. 138. P. 124–132.
5. Lovejoy D.A., Balment R.J. Evolution and physiology of the corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in vertebrates // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1999. V. 115. P. 1–22.
6. Morley J.E., Levine A.S. Corticotrophin-releasing factor, grooming and ingestive behavior // *Life Sci.* 1982. V. 31. № 14. P. 1459–1464.
7. Nomizu M., Miyamoto M. Convulsant peptides related to corticotropin-releasing factor (CRF) // *Brain Res.* 1989. V. 505. P. 326–328.
8. Orth D.N. Corticotropin-releasing hormone in humans // *Endocr. Rev.* 1992. V. 13. № 2. P. 164–191.
9. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Sydney: Acad. Press Australia, 1982. 156 p.
10. Perrin M.H., Vale W.W. Corticotropin-releasing factor receptors and their ligand family // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. V. 885. P. 312–328.
11. Rodgers R.J., Cole J.C. *The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology* // *Ethology and Psychopharmacology.* N.Y.: J. Wiley and Sons Ltd., 1994. P. 9–44.
12. Spina M.G., Merlo-Pich E., Akwa Y., Balducci C., Basso A.M., Zorrilla E.P., Britton K.T., Rivier J., Vale W.W., Koob G.F. Time-dependent induction of anxiogenic-like effects after central infusion of urocortin or corticotropin-releasing factor in the rat // *Psychopharmacology.* 2002. V. 160. P. 113–121.
13. Valdez G.R., Inoue K., Koob G.F., Rivier J., Vale W., Zorrilla E.P. Human urocortin II: mild locomotor suppressive and delayed anxiolytic-like effects of a novel corticotropin-releasing factor related peptide // *Brain Res.* 2002. V. 943. № 1. P. 142–150.