

О.В. Бондаренко¹, Н.М. Гула², М.Ю. Макаrchук¹, Т.М. Горідько², О.А. Коваленко¹

Вплив N-стеароїлетаноламіну на емоційність та здатність до навчання у щурів

¹Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка, ННЦ «Ін-т біології»; ²Ін-т біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України; E-mail: bondarenko_oleksandr@ukr.net

Після введення щурам ендоканабіноїдподібної сполуки N-стеароїлетаноламіну (NSE) в дозі 0,1 та 5 мг/кг оцінювали тривожність у хрестоподібному припіднятому лабіринті та здатність до навчання тварин у радіальному лабіринті. Виявлено, що NSE може змінювати як вроджену, так і набуту поведінку щурів. З'ясовано, що введення NSE загалом зменшує тривожну поведінку хоча і не впливає на кількість і тривалість реакцій ґрунгу. Введення NSE в дозі 5 мг/кг хоча і знижує тривожність тварин, але зменшує рухову активність. Встановлено, що введення впродовж 7 діб NSE в дозі 0,1 мг/кг сильніше виявляє анксіолітичні властивості в хрестоподібному припіднятому лабіринті та покращує здатність до навчання в радіальному лабіринті, ніж введення цієї речовини в дозі 5 мг/кг. Застосування NSE в дозі 0,1 мг/кг вже на першу добу вироблення умовної реакції з харчовим підкріпленням у радіальному лабіринті достовірно зменшувало загальну кількість помилок порівняно з контролем. Латентний період взяття 3-го підкріплення у тварин цієї групи був меншим на 1-шу, 5-ту ($P < 0,05$) і 6-ту ($P < 0,01$) добу. У поведінці щурів, які отримували NSE в обох дозах, не виявлено достовірних відмінностей протягом усього періоду навчання. Таким чином, введення NSE змінює поведінку щурів, але не викликає характерних для канабіноїдних препаратів негативних наслідків на когнітивні функції.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, хрестоподібний припіднятий лабіринт, радіальний лабіринт, тривожність, пам'ять.

ВСТУП

Ендоканабіноїдна система людини та тварин відіграє важливу роль у забезпеченні цілої низки фізіологічних (формування апетиту, статеву поведінку, пам'ять, імунні функції, нейропротекція та ноцицепція) та патологічних (розвиток раку, серцево-судинні захворювання) процесів [1,2]. До складу цієї системи належать канабіноїдні рецептори (CB), ендогенні ліганди (ендоканабіноїди) та білки, що беруть участь у їх біосинтезі, деградації і, можливо, у транспортуванні. Вважається, що ендоканабіноїди діють через канабіноїдні рецептори, які включають 1-й та 2-й тип (CB1 та CB2) рецепторів [3]. Нещодавно також було виявлено здатність деяких канабіноїдів зв'язуватися з білком GPR55 (від англ. G protein-coupled receptor 55) [4, 5], тому

припускається, що він може діяти як новий «3-й тип (CB3)» канабіноїдних рецепторів [6]. Показано, що ендогенними лігандами CB-рецепторів є деякі N-ацилетаноламіни (NAE) – біологічно активні сполуки, молекули яких складаються з етаноламіну, ацильованого за азотом залишками різних жирних кислот. Встановлено значні відмінності у властивостях насичених і ненасичених NAE. До складу ненасичених NAE входять найбільш відомий ендоканабіноїд анандамід та 2-арахідоноїлгліцерол (2-AG), котрі імітують фармакологічну дію Δ^9 -тетрагідроканабінолу – активної сполуки коноплі [7,8]. Насичені NAE не зв'язуються з канабіноїдними рецепторами, а впливають переважно за участю позарецепторних механізмів [9]. Зокрема показано, що вони, ймовірно, гальмують

© О.В. Бондаренко, Н.М. Гула, М.Ю. Макаrchук, Т.М. Горідько, О.А. Коваленко

розпад ненасичених NAE і у такий спосіб посилюють їхню дію [10, 11]. До їх складу входять N-пальмітоїлетаноламін (PEA) та N-стеароїлетаноламін (NSE). Механізм впливу окремих представників як насичених, так і ненасичених NAE може також бути пов'язаним з активацією каналного так званого ванілоїдного TRPV1 (від англ. transient receptor potential vanilloid 1) та ядерних PPAR (від англ. peroxisome proliferator-activated receptors) рецепторів [12].

Протягом останніх 10 років виявилось, що порушення регуляції ендоканабіноїдної системи пов'язано з низкою патологічних станів, а, отже її модуляція має величезне значення для здоров'я людини. Проте останнім часом все більше з'являється даних про побічні ефекти тих ендоканабіноїдів, які опосередковано діють через CB1- або CB2-залежні механізми. Так, результати досліджень деяких авторів свідчать, що вживання агоністів CB1-рецепторів погіршує навчання та пам'ять [13, 14]. З іншого боку, використання найвідомішого блокатору CB1 рецепторів римонабанту сприяє посиленню депресії, тривожності, збільшенню кількості самогубств [15], а також негативно впливає на репродуктивну функцію [16]. Крім того, застосування канабіноїдних препаратів часто обмежене наркогенним і психотропним потенціалом, а також порівняно швидким розвитком залежності до її найбільш виражених поведінкових проявів. Тому актуальним є використання лікарських засобів з потенційними канабіміметичними властивостями, які б не мали побічної дії. Однак вплив одного із представників цієї групи сполук NSE і досі недостатньо вивчено. Слід зазначити, що в мозку щурів [17], мишей і людини NSE становить 11–14 % від загального вмісту N-ацилетаноламінів, тоді як частка анандаміду не перевищує 7–8 % [18]. Разом з тим показано, що NSE виявляє антиоксидантні, мембранопротекторні, адаптогенні властивості [19–21], має протизапальний вплив на експериментальну опікову травму у щурів

[22], а також гальмує ріст і метастазування карциноми Льюїса [23]. Ця сполука діє подібно до ендогенного канабіноїда анандаміду на катаlepsію, рухливість, біль та температуру тіла. У мозку мишей існує специфічний сайт для NSE – SBS (від англ. stearoylethanolamine bindang site), котрий найбільше представлений у корі. Описано наявність специфічного мембранного NSE-транспортера SMT (від англ. stearoylethanolamine membrane transporter) у різних ділянках мозку мишей [24]. Детальні дослідження показали, що NSE не є справжнім ендоканабіноїдом, а скоріше ендоканабіноїдоподібною сполукою, одним із механізмів реалізації біологічної активності якої є опосередкований вплив на деградацію анандаміду [7,25].

Мета нашої роботи – вивчити вплив NSE на вроджену та набуту поведінку щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження було проведено в умовах хронічного експерименту на 37 білих щурах-самцях масою 150–200 г. (на початку досліджень), яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до біоетичних норм.

На початку експерименту всіх тварин тестували в методиках «відкрите поле» та «чорно-біла камера», які дають змогу оцінити вроджений рівень їх тривожності, локомоторну та орієнтувально-дослідницьку активність в умовах новизни [26, 27]. Після закінчення тестувань тварин було поділено на 3 зрівноважені групи: I – контрольна (n=13) – інтактні тварини, яких не піддавали жодним маніпуляціям, тваринам II та III групи (по n=12 у кожній групі) інтрагастрально, використовуючи пластиковий зонд, протягом 7 діб вводили водні суспензії NSE в дозі 0,1 мг/кг та 5 мг/кг відповідно.

Сполука NSE синтезована в відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України. Перевірку впливу самої про-

цедури введення екзогенної речовини при порівнянні контрольних тварин та так званих умовно дослідних (щури, яким проводили контрольну процедуру воду вводили через зонд) нами було проведено в попередніх експериментах [28, 29].

По закінченні введення NSE для визначення рівня тривожності всіх тварин тестували в хрестоподібному припіднятому лабіринті (ХПЛ), який складався з двох відкритих і двох закритих рукавів без стелі та центральної платформи. Рукава були розміщені перпендикулярно. Дослідження поведінки щурів і мишей у ХПЛ широко використовується в доклінічній оцінці терапевтичної ефективності можливих анксиолітиків, адже індуковане препаратами збільшення часу перебування у відкритих рукавах свідчить про анксиолітичний ефект, а у закритих рукавах – про ансіогенний [30]. В усіх щурів упродовж 5 хв реєстрували: час, проведений у відкритих і закритих рукавах та в центрі, кількість заходів у відкриті та закриті рукава, перетинань центральної платформи, заглядань вниз з рукавів лабіринту та виглядань з центральної платформи, кількість і тривалість грумінгу, а також стійок на стіну. Тестування починали з розміщення тварини на центральну платформу головою до закритого рукава.

Далі оцінювали здатність до навчання тварин у радіальному лабіринті (РЛ) протягом 15 діб за методикою Буреша [31]. РЛ в цьому дослідженні являв собою платформу від якої відходили 6 пронумерованих коридорів. У кінці кожного коридора знаходилася пластикова шторка, за якою лежало підкріплення – шматочок твердого сиру. Перед початком тестувань протягом доби всі щури підлягали харчовій деривації при вільному доступі до води. В першу добу експерименту проводили процедуру ознайомлення тварини з РЛ та після попадання до нього давали можливість отримати підкріплення в усіх коридорах. Упродовж наступних 15 діб в 3-х коридорах (№2, 3 та 5) доступ до їжі залишався вільним, а в 3-х був обмеженим – блокувалася

можливість відкривання шторки в коридорах №1, 4 та 6. Оцінка здатності до навчання в РЛ тривала від моменту розміщення щура в його центрі до взяття останнього підкріплення, але не більше ніж 10 хв. Щури мали змогу здійснювати по одній пробіжці в день до годівничок. При аналізі тієї чи іншої пробіжки враховували латентний період взяття кожного підкріплення (ЛП-1, ЛП-2, ЛП-3) (с), кількість взятих підкріплень, а також загальну кількість і характер помилок (вибір неправильного коридора без підкріплення, повторний захід у коридори з підкріпленням) [31].

Для статистичного аналізу результатів використовували програму Statistica for Windows 7.0 (StatSoft). За критерієм Шапіро–Вілکا було визначено, що результати активності поведінки належать до ненормально розподілених, тому для порівняння незалежних вибірок (між групами в одну з досліджуваних діб) використовували критерій Манна–Уїтні, а на графіках представлені у вигляді медіани та 25 і 75 % кватилів. Значення $P < 0,05$ вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

По завершенні введення NSE з'ясувалося, що час перебування в закритих рукавах ХПЛ у тварин III групи був статистично значуще менший порівняно з контролем ($P < 0,05$). У тварин II групи достовірної різниці за цим показником не виявлено, проте спостерігається тенденція до збільшення часу перебування у відкритих рукавах ($P = 0,07$) (рис. 1,а). Виявлено тенденцію до збільшення показника співвідношення між часом перебування у відкритих/закритих рукавах (оцінка прагнення до дослідження нової території) у щурів II ($P = 0,09$) та III ($P = 0,06$) груп щодо контролю (див. рис. 1,б). Результати можуть свідчити про деяке зниження тривожності у щурів, яким вводили NSE в дозі 5 мг/кг і таку саму тенденцію до зниження у тварин, які її отримували в дозі 0,1 мг/кг. Показано, що досто-

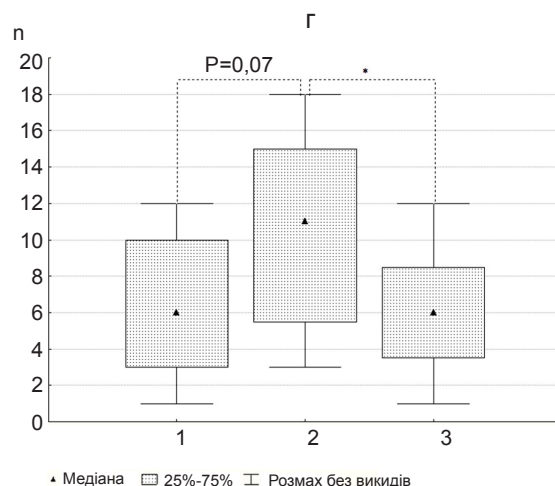
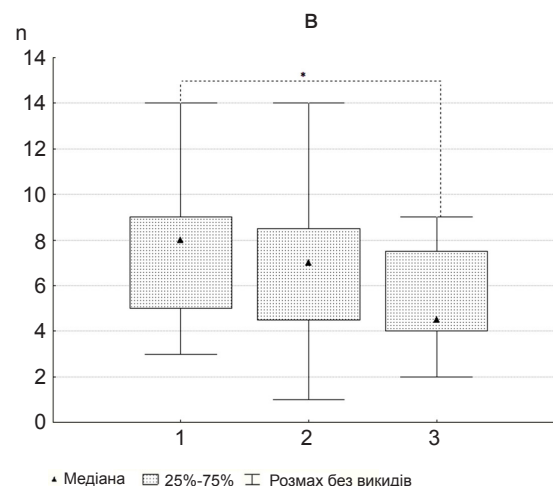
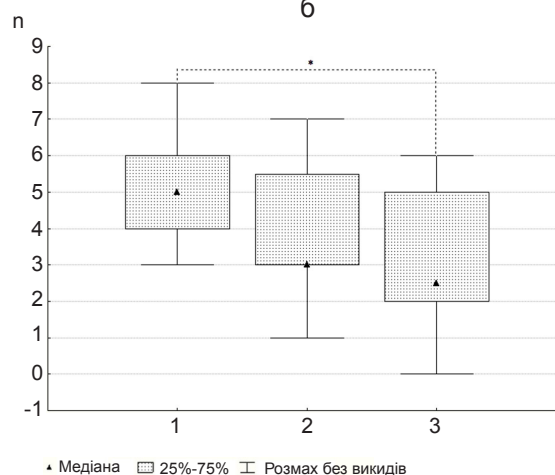
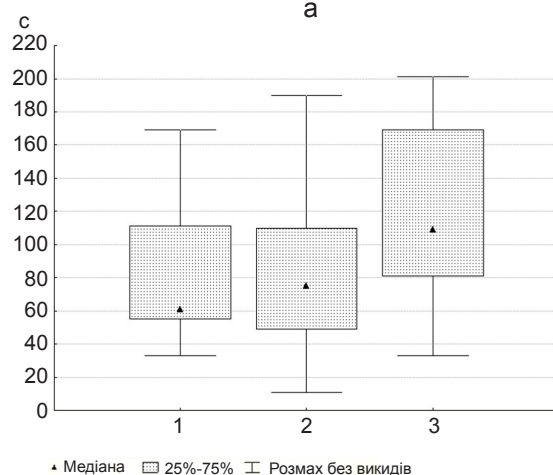
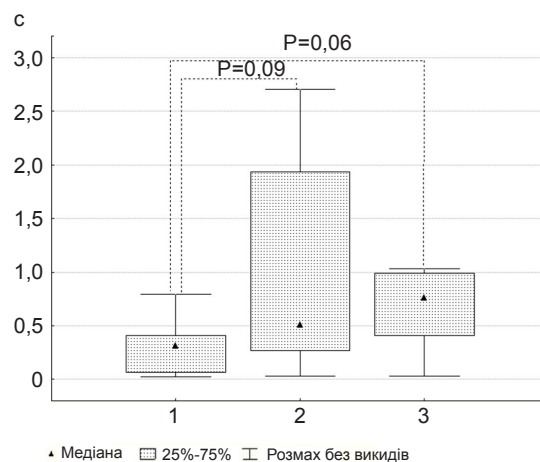
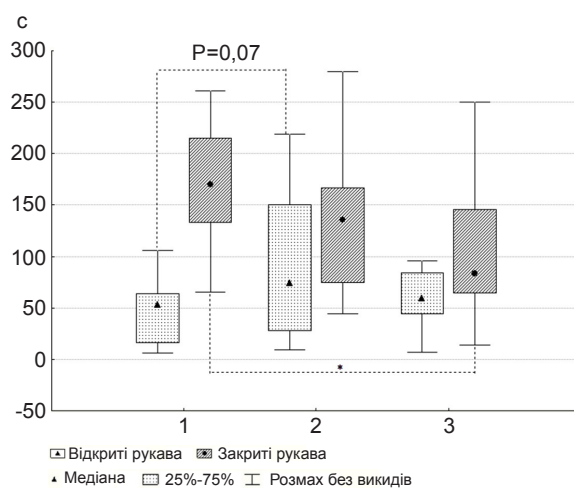


Рис. 1. Основні показники поведінки шурів I–III групи в хрестоподібному припіднятому лабіринті: а – час перебування у відкритих і закритих рукавах; б – співвідношення часу перебування у відкритих і закритих рукавах; в – час перебування на центральній платформі; г – кількість заходів у закриті рукава; д – кількість перетинань центральної платформи; е – кількість заглядань вниз. 1 – контроль, 2 – введення N-стероїлетаноламіну у дозі 0,1 мг/кг, 3 – у дозі 5 мг/кг. * $P<0,05$

вірних відмінностей між групами тварин за часом перебування на центральній платформі немає (див. рис. 1,в). Не виявлено достовірної різниці між групами щодо кількості заходів у відкриті рукава, але показано зменшення кількості заходів у закриті рукава (див. рис. 1,г) та перетинань центральної платформи (див. рис. 1,д) у тварин III групи порівняно з контролем ($P<0,05$). У тварин II групи спостерігається тенденція до збільшення кількості заглядань вниз (див. рис. 1,е) порівняно з контролем ($P=0,07$). У щурів III групи цей показник достовірно не відрізняється від контролю, але менший порівняно з тваринами II групи ($P<0,05$). Отже, це може означати, що у тварин, які отримували NSE в дозі 5 мг/кг знижується дослідницька активність. Слід зазначити, що між тваринами, яким вводили NSE в обох дозах та контрольними щурами не виявлено достовірної різниці за числом стійок на стіну, кількістю та тривалістю ґрунтігу, що свідчить про відсутність впливу NSE на емоційну активність щурів.

Загалом нами встановлено, що у тварин, яким вводили NSE в обох дозах виявлено деяке зменшення тривожної поведінки, але на емоційну активність ця сполука не впливала. Однак у тварин, які отримували NSE в дозі 5 мг/кг ансіолітичний ефект є меншим, адже у таких щурів зменшується дослідницька активність. У попередніх дослідженнях ми виявили достовірне зменшення локомоторної активності в тесті «відкрите поле» у тварин, які отримували NSE в дозі 5 мг/кг [28]. У літературних джерелах описано, що такі типові ефекти після введення анандаміду, як каталепсія (завмирання) та зменшення рухливості спостерігалися і після використання досліджуваної нами речовини [24]. Проте результати цих досліджень уперше показали, що у тварин, яким вводили NSE в дозі 0,1 мг/кг, дослідницька активність не зменшується порівняно з контролем. Крім того, у таких щурів спостерігається тенденція до збільшення часу перебування у відкритих рукавах, кількості заглядань вниз, а також показника

співвідношення часу перебування у відкритих/закритих рукавах, що теоретично може свідчити про інший механізм дії цієї дози NSE, а, отже, потребує подальшого дослідження.

Показано, що не всі щури були здатні до навчання в РЛ. Частина тварин (I група – 2 щура, II – 3 щура, III – 1 щур), незважаючи на штучно підвищену харчову мотивацію, взагалі не брала підкріплення і не виконувала поставлене завдання, а відтак і не виробляла умовну реакцію. Оскільки такі щури були виявлені і в контролі, то при статистичній обробці результатів показники їх поведінки не враховувалися. Взагалі в РЛ тварина навчається стратегії загального вирішення проблеми і «записує» її в довготривалу пам'ять, але успіх виконання роботи залежить від того, наскільки вона згадає в момент прийняття рішення про змінні сигнали (коридор лабіринту, в який уже заходила). Оптимальними вважалися результати, коли тварина за найменший час лише раз брала підкріплення в кожному з тих 3 коридорів, в яких був доступ до годівниць і повторно в них більше не заходила. Теоретично це можливо лише за умови, коли короткотривала робоча пам'ять про вже пройдені коридори та взяте підкріплення визначає подальший вибір. Збільшення або зменшення кількості помилок в РЛ може вказувати на вплив різноманітних фармакологічних речовин на конкретний вид пам'яті.

Показано, що після 15 діб вироблення умовної реакції в РЛ в останні 4 доби навчання різниці за всіма поведінковими показниками між групами немає, тому ці результати не було представлено графічно. Однак у тварин II групи загальна кількість помилок вже на 1-шу добу була меншою ($P<0,05$; рис. 2,а) порівняно з контролем. В наступні дні експерименту цей показник у таких щурів знижувався, що може вказувати на кращу здатність до навчання у тварин, які отримували NSE в дозі 0,1 мг/кг. Разом з тим достовірної різниці за кількістю помилок між тваринами I та III групи нами не виявлено. Важливим для розуміння впливу речовин на конкретний вид

пам'яті є оцінювання характеру виявлених помилок – повторних заходів у коридори, в яких уже було взято підкріплення (показник короткотривалої пам'яті) та кількості заходів у коридори з обмеженим доступом до їжі (показник довготривалої пам'яті). За

кількістю повторних заходів у коридори з підкріпленням спостерігалася тенденція до їх зменшення у тварин II та III групи на 6-ту добу навчання порівняно з контролем (див рис.2,б.). Це може свідчити про відсутність негативного впливу NSE як у дозі 0,1 мг/

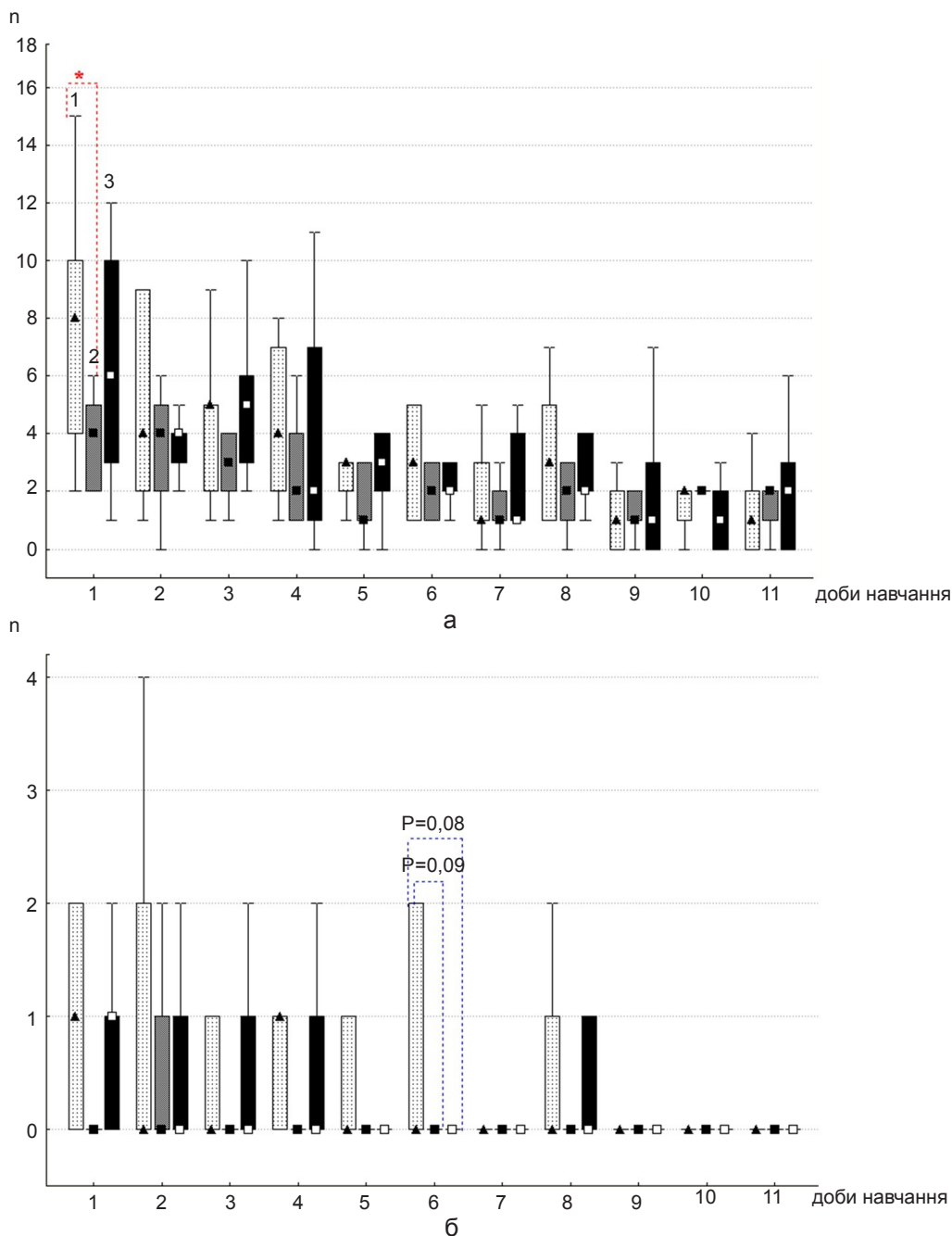


Рис. 2. Основні показники поведінки щурів в радіальному лабіринті: а – загальна кількість помилок, б – кількість повторних заходів в коридори з підкріпленням у щурів I–III групи. 1 – контроль, 2 – введення N-стероїлетаноламіну у дозі 0,1 мг/кг, 3 – у дозі 5 мг/кг. * $P < 0,05$

кг, так і 5 мг/кг на короткотривалу пам'ять. Щодо кількості заходів у коридори без доступу до підкріплення, то упродовж усіх діб навчання між тваринами, яким вводили NSE в різних дозах, та контрольними щурами достовірних відмінностей не виявлено. Між тваринами II та III групи за всіма описаними вище показниками відмінностей немає.

За кількістю узятих підкріплень достовірної різниці між групами протягом всього експерименту не було, проте є відмінності у швидкості їх взяття (ЛП-1, ЛП-2, ЛП-3). Більш інформативними є зміни ЛП-1 та ЛП-3, оскільки вони можуть указувати на те, як швидко тварина починає та закінчує виконання поставленого завдання, тому при статистичній обробці результатів показник ЛП-2 не враховувався. Виявлено, що у тварин II групи порівняно з контрольними щурами ЛП-1 був дещо меншим, починаючи з перших діб навчання, а показник ЛП-3 у тварин цієї групи достовірно меншим на 1-шу, 5-ту ($P<0,05$) і 6-ту ($P<0,01$) добу та мав тенденцію до зниження на 2-гу ($P=0,08$) та 3-тю ($P=0,07$) добу. У тварин III групи ЛП-1, навпаки, був

більшим, ніж у контрольних щурів на 1-шу та 3-тю добу, а ЛП-3 хоча і зменшувався, проте такі зміни не були достовірними, що може вказувати на повільніше виконання умовної реакції у тварин, яким вводили NSE в дозі 5 мг/кг. Між щурами II та III групи достовірних відмінностей за обома показниками немає (рис. 3). Отже, дослідження в РЛ показало, що тварини, які отримували NSE в дозі 0,1 мг/кг краще виробляють умовну реакцію з харчовим підкріпленням. Це проявляється меншою кількістю помилок і нижчим показником ЛП порівняно з інтактними тваринами. Також існує тенденція до зменшення кількості повторних заходів у коридори з підкріпленням, що може свідчити про провідну роль саме пам'яті, а не більш вираженої харчової мотивації в успішності проходження цього тесту. У тварин, яким вводили NSE в дозі 5 мг/кг таких відмінностей порівняно з інтактними тваринами немає, а є лише тенденція до зменшення кількості повторних заходів і ЛП-3. У поведінці щурів, які отримували NSE в обох дозах не виявлено достовірних відмінностей протягом усіх

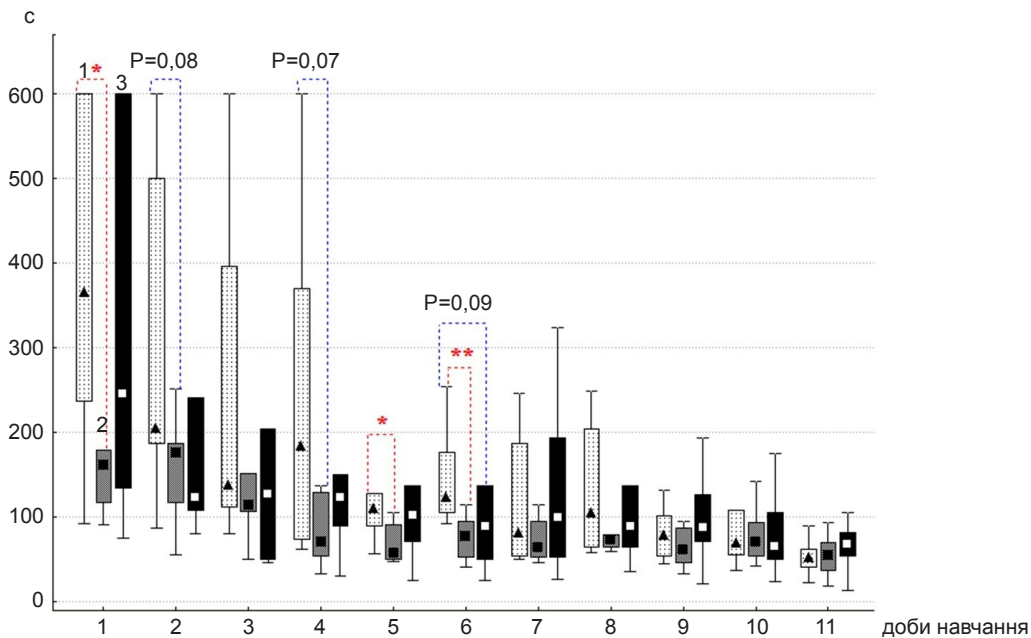


Рис. 3. Латентний період взяття 3-го підкріплення в щурів I–III групи в радіальному лабіринті. 1 – контроль, 2 – введення N-стероїлетаноламіну у дозі 0,1 мг/кг, 3 – у дозі 5 мг/кг. * $P<0,05$; ** $P<0,01$

діб навчання. Слід відмітити, що у тварин III групи основні показники успішності навчання мають проміжні значення між відповідними значеннями у тварин I та II групи, а тому у щурів III групи наявна лише тенденція до покращення навчання, тоді як у тварин II групи воно є статистично достовірним. Разом з тим після введення NSE в дозі 5 мг/кг, можливо, внаслідок зменшення рухової активності збільшується час успішного проходження даного тесту.

Таким чином, введення NSE змінює поведінку щурів, але не викликає характерних для канабіноїдних препаратів негативних наслідків на когнітивні функції, а навпаки сприяє їх покращенню. Ці ефекти більшою мірою проявляються за умови його введення в дозі 0,1 мг/кг. Крім того, за такої дози NSE не змінюється рівень тривожності та рухова активність тварин, у той час як введення NSE в дозі 5 мг/кг хоча і дещо знижує тривожність, але зменшує рухову активність і не впливає на навчання щурів.

**А.В. Бондаренко, Н.М. Гула, Н.Е. Макачук,
Т.Н. Горідько, О.А. Коваленко**

ВЛИЯНИЕ N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОСТЬ И СПОСОБНОСТЬ К ОБУЧЕНИЮ У КРЫС

После введения крысам эндоканнабиноидоподобного соединения N-стеароилэтанолamina (NSE) в дозе 0,1 и 5 мг / кг оценивали тревожность в крестообразном приподнятом лабиринте и способность к обучению животных в радиальном лабиринте. Выявлено, что NSE способно изменять как врожденное, так и приобретенное поведение крыс. Выяснено, что введение NSE в целом уменьшает тревожное поведение и не влияет на количество и продолжительность реакций груминга. Введение NSE в дозе 5 мг/кг хотя и снижает тревожность животных, но уменьшает двигательную активность. Установлено, что введение в течение 7 суток NSE в дозе 0,1 мг/кг сильнее проявляет анксиолитические свойства в крестообразном приподнятом лабиринте и улучшает способность к обучению в радиальном лабиринте чем введение этого вещества в дозе 5 мг/кг. Применение NSE в дозе 0,1 мг/кг уже в первые сутки выработки условной реакции с пищевым подкреплением в радиальном лабиринте достоверно уменьшало общее количество ошибок по сравнению с контролем. Латентный период

взятия 3-го подкрепления у животных этой группы был меньше на 1-е, 5-е ($P < 0,05$) и 6-е ($P < 0,01$) сутки. При этом между крысами, которые получали NSE в обеих дозах, не выявлено достоверных различий в поведении в течение всего периода обучения. Таким образом, NSE меняет поведение крыс, но не вызывает характерных для каннабиноидных препаратов негативных влияний на когнитивные функции, а наоборот способствует их улучшению.

Ключевые слова: N-стеароилэтанолamin, крестообразный приподнятый лабиринт, радиальный лабиринт, тревожность, память.

**O.V. Bondarenko¹, N.M. Hula², M.Yu. Makarchuk¹,
T.M. Horid'ko², O.A. Kovalenko¹**

EFFECTS OF N-STEAROYLETHANOL- AMINE ON THE EMOTIONALITY AND LEARNING ABILITY OF RATS

After administration of endocannabinoid-like compound N-stearoylethanolamine (NSE) at a dose of 0,1 and 5 mg/kg the anxiety level of rats in the elevated plus maze and learning ability of rats in the radial maze were investigated. It was revealed that NSE can change both innate and acquired behavior of rats. It was found that the administration of NSE decreased of anxious behavior in general, although number and duration of grooming were not affected. Administration of NSE at a dose of 5 mg/kg decreases of anxious behavior in rats but also decreases locomotor activity. Higher anxiolytic effect of the substance in the elevated plus maze and growth of learning ability in the radial maze were shown during 7 days' introduction of NSE at a dose of 0,1 mg/kg that administration of this substance at a dose of 5 mg/kg. Administration of NSE at a dose of 0.1 mg/kg significantly reduced the total number of errors in the radial maze compared to the control at the first day of conditioning with food reinforcement. The latent period of 3rd reinforcement's taking in animals in this group was lower on the 1st, 5th ($P < 0.05$) and 6th ($P < 0.01$) days. Nevertheless, it was found no significant differences in the behavior in rats treated with NSE in both doses throughout the study period. Therefore, NSE changes the behavior of rats and contributes to the improvement of cognitive function without negative effects specific to cannabinoid drugs.

Key words: N-stearoylethanolamine, elevated plus maze, radial maze, anxiety, memory.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Centre;

²Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Ligresti A, Petrosino S, Di Marzo V. From endocannabinoid profiling to "endocannabinoid therapeutics".

- Curr Opin Chem Biol. 2009 Jun;13(3):321-31. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.04.615. Epub 2009 Jun 3.
2. Maccarrone M, Dainese E, Oddi S. Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling. Trends Biochem Sci. 2010 Nov;35(11):601-8. doi: 10.1016/j.tibs.2010.05.008. Epub 2010 Jun 8.
3. Sugiura T, Waku K. Cannabinoid Receptors and Their Endogenous Ligands. J Biochem. 2002 Jul;132(1):7-12.
4. Pertwee RG. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? Br J Pharmacol. 2007 Dec;152(7):984-6. Epub 2007 Sep 17.
5. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. Br J Pharmacol. 2007 Dec;152(7):1092-101. Epub 2007 Sep 17.
6. Moriconi A, Cerbara I, Maccarrone M, Topai A. GPR55: current knowledge and future perspectives of a purported "Type-3" cannabinoid receptor. Curr Med Chem. 2010;17(14):1411-29.
7. Mechoulam R, Panikashvili D, Shohami E. Cannabinoids and brain injury: Therapeutic implications. Trends Mol Med. 2002 Feb;8(2):58-61.
8. Sugiura T, Waku K. 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. Chem Phys Lipids. 2000 Nov;108(1-2):89-106.
9. Welch SP, Eads M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. Brain Res. 1999 Nov 27;848(1-2):183-90.
10. Bouaboula M, Hilairat S, Marchand J, Fajas L, Le Fur G, Casellas P. Anandamide induced PPARgamma transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. Eur J Pharmacol. 2005 Jul 11;517(3):174-81.
11. Van Der Stelt M, Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. Eur J Biochem. 2004 May;271(10):1827-34.
12. Di Marzo V, De Petrocellis L. Endocannabinoids as regulators of transient receptor potential (TRP) channels: a further opportunity to develop new endocannabinoid-based therapeutic drugs. Curr Med Chem. 2010;17(14):1430-49.
13. Sullivan JM. Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids. Learn Mem. 2000 May-Jun;7(3):132-9.
14. Varvel SA, Anum EA, Lichtman AH. Disruption of CB1 receptor signaling impairs extinction of spatial memory in. Psychopharmacology (Berl). 2005 Jun;179(4):863-72. Epub 2004 Dec 24.
15. Christopoulou FD, Kiortsis DN. An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. J Clin Pharm Ther. 2011 Feb;36(1):10-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01164.x.
16. Bari M, Battista N, Pirazzi V, Maccarrone M. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. Front Biosci (Landmark Ed). 2011 Jan 1;16:498-516.
17. Cadas H, di Tomaso E, Piomelli D. Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoylphosphatidylethanolamine in rat brain. J Neurosci. 1997 Feb 15;17(4):1226-42.
18. Maccarrone M, Attinà M, Bari M, Cartoni A, Ledent C, Finazzi-Agrò A. Anandamide degradation and N-acylethanolamines level in wild-type and CB1 cannabinoid receptor knockout mice of different ages. J Neurochem. 2001 Jul;78(2):339-48.
19. Horid'ko TM, Hula NM, Stohniï NA, Mehedi' OF, Klimashevs'kyi VM, Shovkun SA, et al. Influence of N-stearoylethanolamine on the lipid peroxidation process and lipid composition of the rat liver under acute morphine intoxication. Ukr Biokhim Zh. 2007 Sep-Oct;79(5):175-85 [Ukrainian].
20. Hula NM, Marhitych VM, Artamonov MV, Zhukov OD, Horid'ko TM, Klimashevs'kyi VM. Neuroprotective effect of N-acylethanolamines under chronic morphine dependence. i. rat brain phospholipids as a rational target of their action. Ukr Biokhim Zh. 2004 Sep-Oct;76(5):123-31 [Ukrainian].
21. Artamonov M, Zhukov O, Shuba I, Storozhuk L, Khmel T, Klimashevsky V, et al. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under X-ray irradiation. Ukr Biokhim Zh. 2005;77(6):51-62.
22. Hula NM, Chumak AA, Berdyshev AH, Mehedi' OF, Horid'ko TM, Kindruk NL, et al. Anti-inflammatory effect of N-stearoylethanolamine on experimental burn wound in rats. Ukr Biokhim Zh. 2009 Mar-Apr;81(2):107-16 [Ukrainian].
23. Hula NM, Khmel' TO, Klimashevs'kyi VM. The influence of N-stearoylethanolamine on lipid composition of the metastases and conditionally normal lung tissue in mice with Lewis carcinoma. Ukr Biokhim Zh. 2006 Mar-Apr;78(2):97-105 [Ukrainian].
24. Maccarrone M, Cartoni A, Parolaro D, Margonelli A, Massi P, Bari M, Battista N, Finazzi-Agrò A. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide with in the mouse central nervous system. Mol Cell Neurosci. 2002 Sep;21(1):126-40.
25. Lambert DM, Di Marzo V. The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: Are these two fatty acid amides cannabimimetic? Curr Med Chem. 1999 Aug;6(8):757-73.
26. Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. Behav Brain Res. 2001 Nov 1;125(1-2):141-9.
27. Bogdanov VB, Bogdanova OV, Koulchitsky SV, Chauvel V, Multon S, Makarchuk MY, et al. Behavior in the open field predicts the number of KCl-induced cortical spreading depressions in rats // Behav Brain Res. 2013 Jan 1;236(1):90-3. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.004. Epub 2012 Aug 14.
28. Bondarenko O, Gulaya N, Makarchuk M, Goridko T, Baban V, Kovalenko O. Effects of n-stearoylethanolamine and chronic alcoholization on behavioral reactions of rats

- in "open-field". Visnyk of the Lviv University. Series Biology. 2013;62:285–293 [Ukrainian].
29. Bondarenko OV, Hula NM, Makarchuk MYu, Horid'ko TM. Effects of N-stearoylethanolamine on anxiety-like behavioral reactions of rats after chronic alcoholization. Biologija. 2014;60(1): 23–31.
30. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. Pharmacol Biochem Behav. 1996 May;54(1):21-30.
31. Buresh J, Bureshova O, Houston JP. Methods and Main Experiments for Studies of the Brain and Behavior [Russian]. Moscow: Higher School;1991.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка, ННЦ «Ін-т біології»;

Ін-т біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

E-mail: bondarenko_oleksandr@ukr.net

Матеріал надійшов

до редакції 27.03.2014