

ОБЗОРЫ

УДК 517.17+612.014.462+616.831

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА
ПРИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

ШИРИНЯН Э. А.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджоян НАН Армении, Ереван

В обзоре кратко рассматриваются изменения в головном мозгу синтеза, содержания, обмена, высвобождения и рецепции катехоламинов при гипоксической гипоксии. Приводятся данные об участии катехоламинергической системы мозга в реакциях, обеспечивающих изменения мозгового кровотока и потребления мозгом кислорода при гипоксии. Указываются принципиальные возможности повышения устойчивости мозга к гипоксии воздействием на процессы и структуры, обеспечивающие активность катехоламинергической иннервации.

Головной мозг выделяется среди других органов необычно большой кровоциркуляцией, которая обеспечивает его в постоянном и обильном снабжении кислородом, без которого он может выжить лишь короткое время. Значительная часть поступившего O_2 расходуется в метаболизме глюкозы. Лишь менее 0,1% потребляемого мозгом O_2 утилизируется на прямой синтез и метаболизм катехоламинов (КА) [1], которые, являясь одним из существенных регуляторов адаптивных сосудистых реакций и метаболических процессов [2, 3], играют важную роль в поддержании резистентности и жизнедеятельности мозга в условиях недостатка O_2 [4—6].

Синтез и содержание КА

Одна из первых работ, в которой изучено влияние гипоксии на содержание КА в мозгу, была опубликована Vogl в 1954 г., где показано, что гипоксия вызывает у собак снижение содержания норадреналина (НА) в гипоталамусе [7]. Это наблюдение было подтверждено в 60-х годах Debijadi и соавт. [8]. В дальнейшем были более детально рассмотрены эффекты легкой, умеренной и тяжелой гипоксической гипоксии на синтез, содержание и метаболизм КА как в целом мозгу, так и в его различных областях.

Было выявлено, что при умеренной гипоксии (10% O_2 во вдыхаемом воздухе) уровень НА и дофамина (ДА) в целом головном

мозгу и его отдельных структурах практически не меняется в течение 36 ч экспериментального периода при несколько увеличенном содержании тирозина, наблюдаемом через 24 и 36 ч [9, 10]. Некоторыми авторами не было обнаружено изменений в концентрациях НА и ДА также и при тяжелой гипоксии (5—6% O_2) как в целом мозгу, так и во многих его отделах—большие полушария, мозжечок, гиппокамп [11]. Однако другие исследователи при содержании O_2 в воздухе, равном 8%, через 6 и 12 ч обнаружили небольшое снижение НА в переднем мозгу и его опустошение в гипоталамусе [12]. Об уменьшении содержания НА в гипоталамусе, но не в гиппокампе или обонятельных луковицах сообщают и другие авторы [13—15]. При этом в гипоталамусе и стриатуме ими показано увеличение содержания ДА на 38%. В опытах *in vitro* с инкубацией синапсом мозга в условиях аноксии сдвиги в содержании ДА зависят от pH инкубационной среды: уменьшение—при pH 7,4 и увеличение амина при pH 6,2 [16].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что гипоксическая гипоксия вызывает в большинстве отделов мозга (за исключением гипоталамуса и, по-видимому, некоторых отделов заднего мозга) лишь мягкие изменения в содержании КА, а относительная их стабильность (зависящая также от глубины, продолжительности и скорости достижения гипоксии) не отражает механизма действия гипоксии на адренергическую систему ЦНС. При этом состояние КА-ергической системы мозга и ее регионарные изменения, в основном, обусловлены действием двух разнонаправленных механизмов: с одной стороны—уменьшением синтеза и метаболизма КА, вызванным самой гипоксией и связанным с ингибцией O_2 -зависимых метаболических реакций, с другой—стрессорным воздействием (гипоксическо-гипобарический стресс), приводящим, наоборот, к возрастанию степени оборота и высвобождения медиаторов. В частности, стрессорная постгипоксическая активация КА-ергических нейронов в области мозга с высоким их содержанием [17, 18] приводит к предположительно большому возрастанию кровотока в структурах заднего мозга [5, 19] и соответственно к увеличению в них поглощения O_2 [17]. Первоначальное повреждение при гипоксии функций переднего мозга и лишь затем заднего [20], а также отсутствие разницы во всех этих показателях у наркотизированных животных [17, 21] указывает на наличие при гипоксии активирующего КА-ергическую систему компонента и подтверждает возможность неравномерных постгипоксических изменений уровня НА и ДА в различных отделах мозга [6, 15, 22].

Как уже указывалось, сама гипоксия оказывает мощное ингибирующее воздействие на O_2 -зависимые реакции, обеспечивающие синтез и метаболизм КА в мозгу. Так, снижение концентрации O_2 во вдыхаемой смеси (O_2-N_2) от 100 до 5,6% [11] сопровождалось параллельным уменьшением уровня 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) в различных областях мозга. Подобные результаты получены и при

типобарической гипоксии [15]. При этом наблюдалась четкая корреляция между насыщением артериального гемоглобина кислородом и количеством ДОФА в мозгу крыс. Эти факты становятся объяснимыми в свете данных, что для активации тирозингидроксилазы (фермента, лимитирующего образования КА) требуется молекулярный кислород, который необходим и для вновь образуемой гидроксильной группы ДОФА [23, 24]. С другой стороны, изучение тирозингидроксилазы в опытах *in vitro* и *in vivo* показало, что активность фермента не максимальна даже при нормальном тканевом уровне O_2 , при увеличении которого (или уменьшении pH среды) активность фермента многократно возрастает [16, 25, 26]. Все эти данные предполагают, что угнетение активности тирозингидроксилазы является одной из основных причин снижения биосинтеза КА в мозгу при гипоксии. Это положение доказано в многочисленных исследованиях с введением ингибиторов декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (в частности, 5-оксibenзилгидразина), в которых показано, что при тяжелой гипоксической гипоксии в целом мозгу и отдельных его участках активность тирозингидроксилазы прогрессивно снижается [11, 26—28]. При этом снижение активности тирозингидроксилазы приводит уже в течение первого часа экспозиции животных в гипоксических условиях (5,6% O_2) к уменьшению степени синтеза НА более чем на 50% [29].

На фоне уменьшения в мозгу содержания ДОФА, а в некоторых регионах и КА, интересен факт повышения при гипоксии уровня тирозина [9]. Известно, что активность фенилаланингидроксилазы чувствительна к НА и подавляется им по механизму обратной связи. Это подавление осуществляется двояко: во-первых, НА является конкурентным ингибитором фермента по отношению к птеридиновому кофактору, во-вторых—неконкурентным по отношению к фенилаланину [30]. Однако при недостатке O_2 ингибирующее действие НА на фенилаланингидроксилазу обоими путями резко ослабляется [30]. В свою очередь, гидроксилирование тирозина модулируется ауторецепторами ДА. Возможность подобной регуляции начальных этапов биосинтеза КА показана в последние годы на срезах стриатума крыс [31].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что уменьшение биосинтеза КА при гипоксии является следствием не только угнетения активности тирозингидроксилазы. Так, при умеренной гипоксии (10% O_2), на фоне снижения общей интенсивности синтеза моноаминов, подавления активности тирозингидроксилазы не обнаруживается [9], а у животных в раннем постнатальном периоде этот фермент вообще мало уязвим к недостатку O_2 [32]. Эксперименты, проведенные в условиях *in vivo* и *in vitro*, позволили установить, что при гипоксических состояниях отмечается также значительное угнетение активности ДА-β-гидроксилазы. Этот факт постулирован как в мозгу крыс, вдыхающих воздух с 6 или 12%-ным содержанием O_2 [28, 33], так и на инкубируемых при разных pO_2

синаптических, выделенных из гипоталамуса и переднего мозга крыс [34].

Интересно отметить, что инкубация в условиях аноксии синапсом мозга при pH 6,2 (но не 7,4) приводила, наоборот, к двукратной активации синтеза ДА из тирозина, уменьшению K_m для птеридинового кофактора тирозингидроксилазы и увеличению K_i для ДА [16]. Судя по данным японских исследователей, угнетение при гипоксии активности ДА- β -гидроксилазы, имитируемое также ее ингибитором—фузаровой кислотой, является одним из адаптивных для ЦНС механизмов, приводящих к увеличению кортикального кровотока и pO_2 тканей мозга [35].

Угнетение при гипоксической гипоксии активности обеих гидроксилаз не может полностью объясняться лишь уменьшением напряжения O_2 в ткани мозга. Так, при гипоксии уровень O_2 в мозгу через некоторое время адаптивно может восстанавливаться, однако активность гидроксилаз в большинстве областей мозга продолжала оставаться сниженной [1]. С другой стороны, последующая гиперкапния (5% CO_2) или увеличение кислотности среды устраняли тормозящее влияние гипоксии на образование ДОФА и ДА взрослых и новорожденных крыс [16, 32, 36]. При этом синтез НА и ДА возрастал во всех областях мозга, а уровень эндогенного ДА повышался даже при введении животным ингибитора тирозингидроксилазы— α -метил-тирозина [37].

Обобщая сведения об угнетении процессов биосинтеза КА при гипоксической гипоксии, следует отметить, что при этом функция КА-содержащих нейронов, возможно, и не изменяется. Так, вопреки изменению в синтезе КА, при гипоксии нейроны могут высвобождать такое же количество нейромедиаторов, как и при нормальных условиях. Кроме того, последующее нейрональное возбуждение (стресс) может повышать степень синтеза нейромедиаторов в КА-содержащих нейронах [26, 27]. Эти данные оставляют открытым вопрос о биологической значимости зависимости синтеза аминов от наличия O_2 , так как, по мнению некоторых исследователей [38], не имеется убедительных доказательств, что изменения в напряжении O_2 изменяют возбудимость нейрона или его способность влиять на постсинаптические ответы.

Инактивация и скорость обмена КА

Известно, что наряду с угнетением процессов биосинтеза КА, гипоксия приводит и к существенному изменению их метаболизма. Выявлено, что среди основных ферментов, катализирующих реакции расщепления КА, степень активности МАО является O_2 -зависимым [1, 11, 28]. Так, у крыс при вдыхании воздуха с 6% O_2 [28] или их экспозиции (1 ч) в гипобарических условиях, имитирующих высоту 9000 м [39], происходит более чем 50%-ное снижение активности МАО. При этом ингибируется преимущественно МАО типа А

[40], которая, в отличие от МАО типа В, является внутриклеточным ферментом, обеспечивающим инактивацию моноаминов в цитоплазме нейронов [41]. Об уменьшении активности МАО в митохондриях мозга при гипоксии любого генеза сообщалось Хватовой и соавт. [42], а закономерное и пропорциональное снижение активности фермента в зависимости от тяжести гипоксического воздействия, позволило некоторым исследователям считать активность МАО в мозгу индикатором гипоксического состояния [43].

Следующий фермент, ответственный за инактивацию КА—катехолоксиметилтрансфераза не ингибируется гипоксией. При этом степень образования метоксипродуктов может, в зависимости от условий эксперимента, повышаться, снижаться или вообще не изменяться. Так, после введения ДОФА и ингибции МАО постгипоксическая концентрация 3-метокситирамина в областях мозга богатых ДА (например, стриатум) возрастает, что может предотвращаться перерезкой ДА-несущих аксонов [28]. О независимости процессов О-метилирования от величины O_2 указывают также данные о накоплении в мозгу норметанефрина и 3-метокситирамина в течение долгого времени после смерти [44].

Дальнейшие исследования, проведенные с помощью ВЭЖХ с электрохимической детекцией, а также фармакологических и изотопных методов определения скорости оборота КА, показали, что в зависимости от исследуемых структур мозга, гипоксия вызывает различной направленности сдвиги в уровнях продуктов инактивации и скорости оборота КА. Так, если в гипоталамусе [15], хвостатом ядре и обонятельных луковицах крысы [45] обнаружено возрастание уровня диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), то в стриатуме [14] и некоторых других областях мозга [15], наоборот, выявлено уменьшение содержания ДОФУК, 3-метокситирамина и гомованилиновой кислоты. При этом суммарное изменение времени оборота КА в целом мозгу [1] не отражало истинной картины обмена НА и ДА в различных областях мозга. Так, гипоксия (8% O_2) повышала скорость обмена НА в гипоталамусе, но не в гиппокампе или обонятельных луковицах [13]. Более детальные исследования в НА- и ДА-ергических областях мозга позволили выявить, что время оборота НА в гипоталамусе прогрессивно возрастает с увеличением глубины гипобарического воздействия (от «высоты» 3800 до 7000 м). В стриатуме же время оборота ДА изменялось двухфазно: уменьшалось при имитировании высоты в 1800 м и резко возрастало—при 5000 и 7000 м [46], хотя в хвостатом ядре и обонятельных луковицах гипоксия уменьшала скорость обмена ДА [13]. Различие между временем оборота НА и ДА при умеренной гипоксии некоторые авторы [46] объясняют большей чувствительностью к дефициту O_2 ДА- β -гидроксилазы, чем тирозингидроксилазы.

Приведенные сведения о состоянии процессов синтеза, превращения и скорости оборота КА при гипоксии позволяют заключить, что относительная стабильность моноаминов в большинстве отделах

мозга объясняется одновременным подавлением их синтетических и метаболических процессов. Подобные сдвиги, по мнению некоторых исследователей [6, 28], играют важную роль в устойчивости ЦНС к гипоксии. Подтверждением этой гипотезы, по крайней мере по отношению к метаболизму ДА, могут быть данные опытов с применением ноотропных средств, которые повышают выносливость головного мозга к гипоксическим воздействиям. В этих исследованиях было показано, что при гипоксии одним из специфических свойств пирацетама, ниритипола и других известных ноотропов энергетомобилизующего типа является предупреждение процессов повышения метаболизма ДА в областях мозга, богатых ДА-ергическими нейронами [45].

Высвобождение и захват КА.

Наряду с нарушением биосинтеза и метаболизма КА, гипоксическое воздействие оказывает существенное влияние на процессы высвобождения адренергических медиаторов в различных структурах мозга [47—49]. Так, в опытах на крысах, вдыхающих гипоксическую смесь воздуха (от 5 до 16% O_2), была установлена прямо пропорциональная зависимость между степенью гипоксии и высвобождением ДА из срезов мозга с полосатого тела, индуцируемым электрическим раздражением или K^+ [49]. При этом если сильно выраженная длительная гипоксия (5% O_2 в течение 8 ч) понижала высвобождение ДА необратимо, то при умеренной (9% O_2) или слабой (16% O_2) гипоксии, вызывающих обратимое понижение высвобождения ДА, возврат к исходному уровню наблюдался лишь через 80 и 120 ч, соответственно. Аналогичные данные получены при исследовании высвобождения ДА из синапсом полосатого тела [50]. Предполагается, что действие гипоксии обусловлено нарушением высвобождения вновь синтезированного ДА [51]. В отличие от индуцируемого высвобождения, спонтанное высвобождение ДА в срезах стриатума морских свинок, подвергнутых острой (5% O_2) гипоксии, быстро увеличивалось [52]. При этом в опытах с экзогенным введением тирозина (50—100 мг/кг, в/б) и галоперидола показано, что высвобождение ДА зависит от уровня тирозина, причем эта зависимость резко увеличивается при истощении нейронов стриатума (6-гидроксидофамином) и контролируется механизмами обратной связи посредством пресинаптических дофаминовых рецепторов [53].

Рядом авторов отмечалось, что при гипоксии степень высвобождения ДА зависит от возраста животных [49]: увеличение—у новорожденных и молодых крыс до полуторамесячного возраста и уменьшение высвобождения—у более взрослых [54]. Учитывая, что молодые животные более устойчивы к гипоксии, чем взрослые [55], можно предположить, что увеличение высвобождения ДА (а также его содержания [14, 15]) в ДА-ергических структурах мозга является одним из основных защитных нейрохимических механизмов,

обеспечивающих жизнедеятельность головного мозга к недостатку O_2 . Так, важная роль ДА-эргического компонента в постгипоксических адаптационных реакциях церебральных сосудов и метаболического обмена подтверждается как данными об увеличении мозгового кровотока и pO_2 при возбуждении (аноморфинном, бромкриптином) дофаминовых рецепторов [56] или имитировании (фузаровой кислотой) гипоксического угнетения активности ДА- β -гидроксилазы [35], так и исследованиями о благоприятных эффектах экзогенно вводимого ДА на церебральное кровообращение, окислительный обмен и потребление O_2 мозгом [57, 58], которые устранялись блокаторами дофаминовых рецепторов [59, 60].

В большинстве работ, посвященных исследованию степени захвата адренергических нейромедиаторов при гипоксических состояниях, выявлено снижение (до 70%) обратного захвата ДА срезами стриатума морских свинок [52], а также ДА и НА синапсосомами мозга млекопитающих [61]. При этом наиболее чувствителен к недостатку кислорода захват ДА [47]. В синапсосомах полосатого тела крыс ряд авторов не наблюдали подобного снижения захвата КА [62] или даже, наоборот, обнаружили усиление захвата ДА [63]. Более детальные исследования нейронального захвата ДА, проведенные на модели гипобарической гипоксии, позволили выявить, что гипоксия приводит к длительному (более 10 ч) увеличению числа низкоаффинных участков захвата ДА при одновременном уменьшении высокоаффинных [64]. Авторы считают, что увеличение низкоаффинного захвата ДА при гипоксии является защитным механизмом от повреждающего эффекта экстраклеточного ДА, количество которого сразу после прекращения кровообращения и смерти увеличивается более чем в 100 раз [65].

Работы, посвященные выяснению причин нарушения высвобождения и захвата нейромедиаторов мозга, позволили установить, что гипоксическое воздействие вызывает повреждение везикулярных хранилищ НА и, особенно, ДА [49], которое может быть результатом нарушения обмена жирных кислот [60] и перекиссации мембранных фосфолипидов свободными радикалами [66]. Интересно отметить, что уменьшение уровня обратного захвата НА зависит также от постгипоксического снижения активности МАО в мозгу [67].

Адренорецепторы

Известно, что гипоксия, наряду с воздействием на адренергические процессы в центральных КА-содержащих нейронах, оказывает существенное влияние на адренорецепторные структуры и опосредуемые ими цереброваскулярные реакции [68]. При этом выявлено, что среди известных подтипов адренорецепторов чрезвычайно чувствительными к недостатку O_2 являются α -адренорецепторы [38], в частности, их α_2 -популяции. Так, в опытах на крысах показано, что снижение концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе до

30 мм рт.ст. приводит к значительной активации реактивности центральных α_2 -адренорецепторов [69, 70]. Наряду с этим нормокапническая гипоксия вызывает значительное увеличение мозгового кровотока [71, 72] и потребления мозгом O_2 [20]. Данные о потенцировании (агонистом α_2 -рецепторов клонидином и гиперкапнией) аналогичных сдвигов мозгового кровотока и реактивности α_2 -адренорецепторов [73, 74], а также о констрикторных эффектах на мозговые сосуды симпатомиметиков НА и ДА [59, 75, 76], с одной стороны, и, наоборот, вазодилатация и увеличение скорости мозгового кровотока при применении α_2 -адреноблокаторов [77] или резком угнетении (6-гидроксидофамином) активности центральной НА-ергической системы [78], с другой,—позволяют предположить, что возбуждение α -адренорецепторов при гипоксии является одним из механизмов, направленных на уменьшение вазодилатации и способствующих усугублению кислородной недостаточности.

На этих положениях основано разрабатываемое в последние годы направление эффективной защиты мозга от гипоксических воздействий посредством блокады α_2 -адренорецепторов их селективными антагонистами. Так, известный α_2 -блокатор идазоксан и ряд оригинальных избирательных блокаторов α_2 -адренорецепторов, синтезированных в ИТОХ АН Армении, значительно увеличивают как выживаемость животных при гипоксической гипоксии [69], так и скорость общего и регионарного мозгового кровотока при одновременном снижении резистентности церебральных сосудов к току крови [79].

Приведенные данные предполагают, что активация центральной НА-ергической системы усугубляет гипоксию мозга и может быть нейтрализована блокаторами α_2 -адренорецепторов.

С точки зрения улучшения мозгового кровообращения и обеспечения мозга O_2 , возможны следующие механизмы действия α_2 -адреноблокаторов при гипоксии: 1) блокада постсинаптических α_2 -адренорецепторов препятствует КА-опосредованному сокращению резистивных сосудов (о содержании в мозговых артериях некоторых видов животных, преимущественно α_2 -адренорецепторов, сообщалось ранее [77]); 2) блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов повышает высвобождение НА [80, 81], которое активирует только вазодилататорные β -адренорецепторы; возможность постгипоксического расширения сосудов β -адренорецепторами [82] при одновременном резком угнетении реакций опосредуемых α_1 -адренорецепторами [83] доказана.

Таким образом, одновременная блокада пре- и постсинаптических α_2 -адренорецепторов может привести к суммации эффектов этих двух механизмов и эффективной защите мозга при гипоксических воздействиях.

THE CATECHOLAMINERGIC SYSTEM OF THE BRAIN DURING HYPOXIC HYPOXIA

SHIRINIAN E. A.

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Acad. Sci.
of Armenia, Yerevan

The review briefly analyses the changes in the synthesis, contents, metabolism, release and reception of the brain catecholamines during hypoxic hypoxia. Data concerning the participation of the brain catecholaminergic system in the reactions ensuring modifications in the brain blood flow and the consumption of oxygen by the brain during hypoxia are given. The main possibilities for increasing the resistivity of the brain to hypoxia by acting on the structures and processes responsible for the activity of catecholaminergic innervation are pointed out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Davis J. N., Carlsson A. J. *Neurochem.*, v. 21, № 4, p. 783-790, 1973.
2. Kobayashi H., Magnoni M. S., Govoni S., Izumi F., Wada A., Trabucchi M. *Experientia*, v. 41, p. 427-433, 1985.
3. Buchwitz E., Weiss H. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 233, № 2, p. 222-228, 1982.
4. Boismare F., Le Poncin A., Lefrançois J., Le Hecpille L., Marchand J. C. *J. Pharmacol. (Paris)*, v. 8, p. 287-296, 1977.
5. Weiss H. R., Buchwitz-Milton E. *Euro. J. Pharmacol.*, v. 148, № 1, p. 107-113, 1988.
6. Saigaut C., Moore N., Poulin R., Potkin M., Leclerc J. L., Prioux-Guyonneau M., Boismare F. *Aviant. Space Environ. Med.*, v. 52, № 3, p. 166-170, 1981.
7. Vogt M. J. *Physiol. (London)*, v. 123, № 3, p. 451-481, 1951.
8. Dehijadj R., Perone L., Varage V., Sissac N. *Aerospace Med.*, v. 40, № 4, p. 495-499, 1969.
9. Davis J. *J. Appl. Physiol.*, v. 2, № 2, p. 215-220, 1975.
10. McNamara M. C., Gingras-Leaherman J., Lawson E. *Dev. Brain. Res.*, v. 25, № 2, p. 253-258, 1986.
11. Davis J. N., Carlsson A. J. *Neurochem.*, v. 20, № 3, p. 913-915, 1973.
12. Koob G. F., Anzai Z. *Amer. J. Physiol.*, v. 227, № 1, p. 73-78, 1974.
13. Newby-Smith B., Roberts R. J., Shastri R. K. *Neurotoxicology*, v. 1, № 5, p. 533-540, 1980.
14. Saligaut C., Chretien P., Daoust M., Moore N., Boismare F. *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.*, v. 8, № 6, p. 343-449, 1986.
15. Troun J. H., Prioux-Guyonneau M., Cohen Y., Saigaut C. *Gen. Pharmacol.*, v. 17, № 1, p. 69-73, 1986.
16. Pastuszko A., Wilson D., Erecinska M. *Biochem. Pharmacol.*, v. 34, № 16, p. 2975-2982, 1985.
17. Berntman L., Carlsson Ch., Siesjö B. *Stroke*, v. 10, № 1, p. 20-25, 1979.
18. Robbins T. W., Everitt B. J. *Int. Rev. Neurobiol.*, v. 23, p. 303-307, 1982.
19. Neubauer J. A., Edelman N. H. *J. Appl. Physiol.*, v. 57, p. 1303, 1984.
20. Bernatman L., Carlsson C., Siesjö B. *Acta Neurol. Scand.*, v. 56, suppl. v. 64, p. 96, 1977.

21. Weiss H. R., Buchwitz E., Sinha A. K. *Microvasc. Res.*, v. 25, № 2, p. 194—199, 1983.
22. Le Poncin-Laffitte M., Pesquies P. C., Rapin J. R. *Experientia*, v. 36, № 12, p. 1405—1416, 1980.
23. Daly J., Levitt M., Garoff G., Udenfriend S. *Archs. Biochem. and Biophys.*, v. 126, p. 593—598, 1963.
24. Costa E., Neff N. *Handbook of Neurochemistry*, v. 4, p. 45—90, Plenum Press, N. Y., 1970.
25. Fisher D. B., Kaufman S. J. *Neurochem.*, v. 19, № 5, p. 1359—1365, 1972.
26. Davis J. N. J. *Neurochem.*, v. 27, № 1, p. 211—215, 1976.
27. Brown R. M., Snider S. R., Carlsson A. J. *Neural Transm.*, v. 35, № 4, p. 293—305, 1974.
28. Brown R. M., Kehr W., Carlsson A. *Brain Res.*, v. 85, № 3, p. 491—509, 1975.
29. McMillan V. *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, v. 58, № 2, p. 147—152, 1980.
30. Bubltz C. *Biochem. Pharmacol.*, v. 20, № 10, p. 2543—2553, 1971.
31. Sahah R. S., Kuhn D. M., Galloway M. P. *J. Neurochem.*, v. 52, № 5, p. 1517—1522, 1989.
32. Hedner T., Lundberg P., Engel J. *Biol. Neonate*, v. 32, № 3—4, p. 229—236, 1977.
33. Brown R. M., Engel J. J. *Pharm. and Pharmacol.*, v. 25, № 10, p. 815—819, 1973.
34. Katz I. R. *Brain Res.*, v. 331, № 2, p. 391—399, 1982.
35. Oishi M., Go'oh F., Toyoda M., Seki T., Takeoka I., Tatogi S., Niimi T. *Stroke*, v. 10, № 4, p. 407—411, 1979.
36. Hedner T., Lundborg F. J. *Neurochem.*, v. 19, № 1, p. 85—91, 1982.
37. Garciade J., Prous J., Carlsson A., Mena G. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, v. 391, № 1, p. 11—15, 1977.
38. Davis J. N., Giron I. T., Stanton E., Maury V. In: *Cerebral hypoxia and its consequences*, p. 219—227, Raven Press, N. Y., 1979.
39. Бродицкая З. Г., Горошинская И. А., Кричевская А. А. *Изв. Сов.-Кавказского научн. центра высших школ. Естествен. науки*, № 1, с. 77—86, 1982.
40. Горошинская И. А., Бродицкая З. Г., Кричевская А. А., Карабухина Е. Г. *Нейрохимия*, т. 1, № 3, с. 282—286, 1982.
41. Youdim M., Riederer P. *Pharmacol. Res. Commun.*, v. 20, suppl. № 4, p. 9—14, 1988.
42. Хватова Е. М., Рубанова Н. А., Жилина И. А. *Вопр. мед. химии*, т. 19, № 1, с. 3—5, 1973.
43. Рубанова Н. А., Фокин В. М., Семенова Т. С., Бобылева Т. Ф., Варыпаева И. С. *Труды Горьков. мед. ин-та*, вып. 63, с. 65—70, 1975.
44. Falman M. D., Myers M. B., Schowen R. L. *Biochem. Pharmacol.*, v. 22, p. 2171—2181, 1973.
45. Funk K. F., Schmidt J., *Blomed. biochem. acta*, v. 43, № 11, p. 1301—1304, 1984.
46. Prioix-Guyonneau M., Cretet E., Jaquet C., Rapin J. R., Cohen Y. In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. Proc. 4-th Inter. catecholamine symp.*, California, v. 1, p. 156—158, 1978.
47. Pastuszko A., Wilson D., Erecinska M. J. *Neurochem.*, v. 38, № 6, p. 1657—1667, 1982.
48. Sauter A., Suter S. *Abstracts of 5-th Catecholamine symposium*, Göteborg, Pergamon Press, p. 271, 1983.
49. Wustmann Ch., Fischer H. D., Schmidt J. *Acta biol. et med. germ.*, v. 41, № 6, p. 571—574, 1982.
50. Gross J., Berndt Ch., Lun A., Grützmann H., Wustmann Ch., Fischer H. D. *Blomed. biochem. acta*, v. 48, № 2—3, p. 178—192, 1982.
51. Saligaut C., Daoust M., Moore N., Bolsmare F. *Meth. and Find. Exp. and Clin. pharmacol.*, v. 9, № 4, p. 219—224, 1987.
52. Saijoh Kiyofumi, Fujiwara Hiroshi, Tanioka Chikao. *Jap. J. Pharmacol.*, v. 39, № 4, p. 529—539, 1985.

53. *During M. J., Acworth I. N., Wurtman R. J. Neurochem., v. 52, № 5, p. 1419—1454, 1989.*
54. *Gross J., Berndt Gh., Lun A., Wustmann Ch., Fisher H. D. Biomed. biochim. acta, v. 48, № 2—3, p. 174—177, 1989.*
55. *Winston J., Roberts R. Biol. Neonate, v. 34, № 3—4, p. 199—202, 1978.*
56. *Wiersperger N., Gygay P., Meier-Ruge W., Danreisen M. Bibl. anat., № 18, p. 161—163, 1979.*
57. *Гаввий М. Д., Пчелинцева Т. Р., Верещагин В. К., Мизруев Р. Р. Физиол. журн. СССР, т. 75, № 6, с. 793—797, 1989.*
58. *Пчелинцева Т. Р., Позоредый В. Е., Гаввий М. Д. Фармакология и токсикология, т. 52, № 2, с. 37—40, 1989.*
59. *Essen C. Acta neurol. scand., v. 50, № 1, p. 39—52, 1974.*
60. *Eksström-Jodal B., Elverson J., Essen C. Acta neurol. scand., v. 60, № 1, p. 36—49, 1979.*
61. *Domanska-Janik K., Lazarewicz J., Noremberg K., Palowska T. Neurochem. Res., v. 10, № 5, p. 649—665, 1985.*
62. *Ketz J. J. Neurochem., v. 38, № 3, p. 859—862, 1982.*
63. *Saligaut C., Daoast M., Moore N., Chretien P., Boismare F. Circ. et methab. cerveau, v. 2, № 1, p. 33—42, 1984.*
64. *Berndt Ch., Dubiel W., Scheuch G., Gross J. Biomed. biochim. acta, v. 48, № 2—3, p. 221—226, 1989.*
65. *Rosselli Zsani L., Pani L., Gessu G. L. Psychopharmacology, v. 98, № 4, p. 562—563, 1989.*
66. *Shmidt J. Medicamentum., v. 26, № 1, p. 19—21, 1986.*
67. *Горошинская И. А., Столяков Т., Мичин Д. В., Мриуля Б. Б. Вopr. мед. химии, т. 35, № 5, с. 112—115, 1989.*
68. *Raichle M. E., Hartman B., Eichling J., Sharpe L. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, v. 72, № 9, p. 3726—3730, 1975.*
69. *Ширинян Э. А., Евакян А. Г., Арутюнян С. А., Атаян Т. К., Мирзоян С. А. Всесоюзн. конф. «Механизмы действия медиаторов и гормонов на эффекторные клетки», Суздаль, с. 319, 1989.*
70. *Ширинян Э. А., Мартirosян О. М., Арутюнян С. А., Атаян Т. К. Физиол. журн. СССР, т. 76, № 9, с. 1197—1202, 1990.*
71. *Kissen I., Weiss H. Amer. J. Physiol., v. 255, № 2, H460—H467, 1989.*
72. *Haller Ch., Kuschinsky W. J. Appl. Physiol., v. 63, № 6, p. 2208—2215, 1987.*
73. *Bryan R., Myers C. L., Page R. B. Amer. J. Physiol., v. 255, № 2, Pt. 2, R295—R302, 1988.*
74. *Cosnier D., Grimal J., Cheule M. J. Pharmacol., v. 4, № 4, p. 505—513, 1973.*
75. *Szabo L., Kozach A., Balosa M., Greenberg J., Revlich M. Circ. Shock, v. 10, № 2, p. 101—107, 1983.*
76. *Medgett L., Hicks P., Langer S. Eur. J. Pharmacol., v. 135, № 3, p. 443—447, 1987.*
77. *Edvinsson L., McKenzie E. T., Robert J., Skarby T., Young A. R. Acta physiol. scand., v. 123, № 3, p. 317—323, 1985.*
78. *Onest S. T., Strauss R., Mayol B., Solomon A. Brain Res., v. 477, № 1—2, p. 378—381, 1989.*
79. *Мартirosян О. М. Автореферат канд. дисс., Ереван, 1990.*
80. *Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., Медицина, 1988.*
81. *Dennis T., L'Heureux R., Carter Ch., Scatton B. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 241, № 2, p. 642—649, 1987.*
82. *Pequignol J. M., Hellstrom S., Johansson C. Virchows Arch., A111, № 4, p. 331—336, 1987.*
83. *Grant T. L., McGrath J. C., O'Brien J. W. Brit. J. Pharmacol., v. 85, № 1, p. 69—77, 1985.*

Поступила 8. V. 1991