

УДК 577.175.859+612.82+615.917

О РОЛИ МОНОАМИНОВ МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ АЛКОГОЛЬНОГО ВЛЕЧЕНИЯ

ГРОМОВА Е. А., БОБКОВА Н. В., ПЛАХИНАС Л. А., ТОКАРЕВА А. Е.

На крысах линии Вистар, подвергавшихся хронической алкоголизации, изучали зависимость способности к обучению от степени индивидуального пристрастия к алкоголю в сопоставлении с содержанием моноаминов и их метаболитов в разных структурах мозга. Установлено ухудшение обучения на болевом подкреплении у животных с сильным алкогольным влечением. Выявлено повышение уровня норадреналина в коре больших полушарий, стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе у животных со слабым влечением и усиление обмена серотонина в гипоталамусе у животных с высоким влечением к алкоголю. Показано значительное снижение уровня алкогольного влечения под влиянием систематического введения D, L-ДОФА и усиление его у крыс, получавших 5-окситриптофан (5-ОТФ). Полученные данные позволяют сделать вывод о связи алкогольного влечения с повышенной активностью серотонинергических структур мозга.

При экспериментальном анализе нейрохимических основ влечения к алкоголю представляют большой интерес моноаминергические (МА) системы мозга в связи с их активным участием в механизмах эмоциональной памяти, которая играет важную роль в патологических влечениях [1].

Анализу роли этих систем в алкогольной интоксикации посвящено значительное число работ, нашедших свое обобщение в ряде обзоров [2—6]. Знакомство с ними указывает на связь алкогольной интоксикации с обменом катехоламинов (КА) и серотонина (5-ОТ) мозга, характер которой остается пока неясным из-за больших противоречий в данных отдельных авторов.

Настоящее исследование имело целью изучение соотношения индивидуального влечения животных к алкоголю с обменом 5-ОТ и КА мозга в сопоставлении с их способностью к обучению.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 68 крысах-самцах линии Вистар с исходной массой 180—200 г. Животных содержали в клетках по 3, и они находились на одинаковом рационе питания. Все подопытные животные (за исключением 9 контрольных) подвергались длительной (90—100 дней) принудительной алкоголизации в условиях водной депривации. Они получали жидкость только в виде 10%-ного раствора этано-

ла. Контрольные крысы алкоголя не получали и имели свободный доступ к поилке с водой.

Методика тестирования алкогольного влечения. Тестирование производилось по истечении указанного срока алкоголизации, к концу которого крысы достигали массы в 350—400 г. На время тестирования каждое животное помещали в специальную индивидуальную камеру (размеры—30×15×25 см), разделенную дверцей на два отсека—темный и светлый. Крыса находилась в темном отсеке и при открывании дверцы получала доступ к поилке с этанолом, находившейся в светлом. Животных приучали в камере 3 дня по 20 мин, после чего у них ежедневно проводили 10-кратное тестирование влечения к этанолу в течение 10 дней. Поскольку крысы предпочитают темноту, то преодоление этого явления служит хорошим мериллом степени их влечения к алкоголю, которая оценивалась по показателям вероятности (р) выхода к поилке за 10 последовательных тестирований.

Методика обучения. Обучение проводили в камере с электрифицированным полом, на стенках которой находились полочки, изолированные от действия электрического тока. Его осуществляли по схеме: условный раздражитель—свет в течение 7 с, после чего животное получало болевое раздражение электрическим током через пол камеры, от действия которого могло спастись прыжком на боковую полку. Выработка реакции активного избегания проходила во время одного опыта, включавшего до 35 сочетаний условного и безусловного (болевого) раздражителей. Критерий обученности—5 правильных реакций избегания подряд.

Биохимические методики. После завершения опытов крыс декапировали, и у каждого животного в отдельности проводили определение содержания МА и их метаболитов в пяти отделах мозга—фронтальной коре, стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе и каудальном отделе мозгового ствола. Содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА) и серотонина (5-ОТ) определяли по модифицированному методу Schlumpf и соавт. [7], 5-оксинидолуксеной кислоты (5-ОИУК)—методом Curson, Green [8], гомованилиновой кислоты (ГВК)—по Hanbrich, Deuzer [9]. Измерения флуоресценции проводили на флуориметре ФМ—ЗМА. Достоверность полученных данных устанавливали с помощью непараметрического метода Вилкоксона [10] и по тесту Стьюдента.

Фармакологические воздействия. При изучении влияния предшественников МА на алкогольное влечение животным внутривенно, за час до тестирования влечения к этанолу, в дозах, указанных в тексте, вводили 5-ОТФ (фирма «Serva», ФРГ) и D, L-ДОФА (фирма «Reanal», ВНР).

Результаты исследований

Наблюдение за поведением животных после длительного потребления раствора этанола выявило индивидуальные различия как в сте-

лении их влечения к алкоголю, так и в способности к обучению. Тестирование влечения к алкоголю показало, что из 28 животных, вошедших в первый раздел исследований, у 10 вероятность выхода к поилке не превышала 0,35. У 14 крыс $p \geq 0,7$, а у остальных четырех животных наблюдался разброс от 0,43 до 0,65. В соответствии с этим в данный раздел исследований были включены три серии опытов—на животных с высоким уровнем алкогольного влечения ($n=14$), с низким влечением ($n=10$) и животных контрольной группы ($n=9$). Результаты биохимического анализа мозга животных этих серий опытов представлены в табл. 1. У всех крыс, подвергавшихся хронической алкоголизации, имело место увеличение НА в большинстве исследуемых структур мозга и ДА в стриатуме, гиппокампе и стволе мозга по сравнению с контрольной группой. Сдвиги уровня 5-ОТ были менее выраженными. Лишь в гипоталамусе наблюдалось значительное повышение уровня 5-ОТ, сопровождавшееся увеличением концентрации его конечного метаболита 5-ОИУК, что свидетельствует об усилении обмена 5-ОТ в этой области мозга под влиянием алкоголизации.

Таблица 1

Содержание моноаминов в структурах мозга у контрольных животных (мкг/г ткани) и у животных с разной степенью влечения к алкоголю (в % относительно концентрации МА у контрольной группы животных, принятой за 100%)

Серии опытов	Структуры мозга	НА	ДА	5-ОТ	5-ОИУК	ГВК
Контрольные животные ($n=9$)	Фронтальная кора	$0,083 \pm 0,023$	$1,140 \pm 0,130$	$0,57 \pm 0,110$	$0,474 \pm 0,091$	$0,361 \pm 0,140$
	Стриатум	$0,292 \pm 0,022$	$2,800 \pm 0,540$	$0,815 \pm 0,240$	$0,579 \pm 0,081$	$0,474 \pm 0,058$
	Гиппокамп	$0,182 \pm 0,003$	$0,600 \pm 0,023$	$0,585 \pm 0,033$	$0,495 \pm 0,062$	$0,301 \pm 0,042$
	Гипоталамус	$0,576 \pm 0,051$	$1,180 \pm 0,150$	$1,140 \pm 0,123$	$0,489 \pm 0,122$	$0,230 \pm 0,045$
	Ствол	$0,478 \pm 0,057$	$0,388 \pm 0,048$	$1,007 \pm 0,134$	$0,485 \pm 0,031$	$0,093 \pm 0,071$
		%	%	%	%	%
Животные с повышенным влечением к алкоголю ($n=14$)	Фронтальная кора	166**	52,2**	78*	73,4	18,2**
	Стриатум	126,5	111,2	132,8*	70,8*	70,6*
	Гиппокамп	183**	133,3*	69,5*	109,1*	85,5*
	Гипоталамус	83,9*	56,8*	135,6*	142**	194,5
	Ствол	106	204**	88,4*	93,6	166**
Животные с низким влечением к алкоголю ($n=10$)	Фронтальная кора	156*	57**	81,5*	65,2*	35,4*
	Стриатум	178,3**	141,8**	118	93,5	67*
	Гиппокамп	193**	144,5**	72,8	108,7	127,8*
	Гипоталамус	137*	68,9	113	121,5*	128*
	Ствол	102,3	165**	106,8	103,2	161,8*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Результаты сравнительного анализа содержания МА и их метаболитов в мозгу животных с высоким и низким алкогольным влечением представлены в табл. 2. Достоверные различия между двумя

группами животных с различной степенью алкогольного влечения имели место в стриатуме, гипоталамусе и каудальном отделе ствола. При этом обращают на себя внимание разнонаправленные изменения уровней 5-ОТ и КА. В стриатуме и гипоталамусе уровень КА у животных с высоким алкогольным влечением оказался ниже, чем у животных с низкой степенью влечения, в то время как содержание 5-ОТ и 5-ОИУК было выше.

Таблица 2

Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с повышенным ($p \geq 0,7$) влечением к алкоголю в % по сравнению с их уровнем у животных с низким влечением ($p < 0,35$)

Вещества	Кора		Стриатум		Гиппокамп		Гипоталамус		Ствол	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
НА	106,0	—	70,6	**	95,0	—	60,8	*	103,8	—
ДА	91,5	—	78,5	**	91,8	—	82,5	*	123,3	**
5-ОТ	95,6	—	112,1	—	96,0	—	119,8	*	82,7	**
5-ОИУК	112,5	—	75,8	*	99,9	—	117,0	*	91,0	*
ГВК	51,0	*	105,0	—	67,5	**	151,8	*	101,2	—

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Сопоставление степени влечения животных к алкоголю с их способностью к обучению выявило определенную зависимость: у большинства животных с повышенной вероятностью выхода к поилке с этанолом наблюдалось затруднение обучения, выражавшееся в увеличении числа сочетаний условного и безусловного раздражителей, необходимого для достижения критерия обученности. В соответствии с этими показателями из общего числа животных для биохимических исследований были выделены три группы: первую группу составили 5 крыс с низкой степенью влечения к алкоголю ($p < 0,35$) и хорошо обучавшиеся (достигшие критерия обученности в среднем за 14 сочетаний, то есть в те же сроки, что и контрольные животные). Во вторую были включены 5 животных с высокой степенью влечения к алкоголю ($p = 0,79$), обучавшиеся, но не достигшие критерия обученности за 35 сочетаний условного и безусловного раздражителей. К третьей группе были отнесены 6 крыс, обучение которых оказалось невозможным, несмотря на низкое влечение к алкоголю ($p = 0,17$). Животные этой группы характеризовались неадекватным поведением, были крайне агрессивны и не поддавались обучению.

Результаты биохимического анализа мозга животных указанных трех групп представлены на рис. 1. Животные первой группы (1), хорошо обучавшиеся, со слабым алкогольным влечением, характеризовались более высоким уровнем НА почти во всех исследуемых структурах мозга (за исключением ствола) по сравнению с животными второй группы (2), не достигшими критерия обученности, с сильным алкогольным влечением. Достоверные изменения уровня 5-ОТ и 5-ОИУК

у животных обеих групп имели место только в гиппокампе и гипоталамусе. При этом изменения уровня обоих веществ в указанных группах имели противоположный характер: у животных первой группы отмечался сниженный уровень 5-ОТ и 5-ОИУК по сравнению со второй. Особый интерес представляют данные, полученные у животных третьей группы (3), характеризовавшихся почти полным отсутствием алкогольного влечения и неадекватным, типичным для стрессовых состояний поведением, сочетавшимся с агрессией. У них наблюдалось повышенное содержание НА в коре больших полушарий и переднем мозгу, в то время как в остальных структурах его уровень не отличался от контрольных животных.

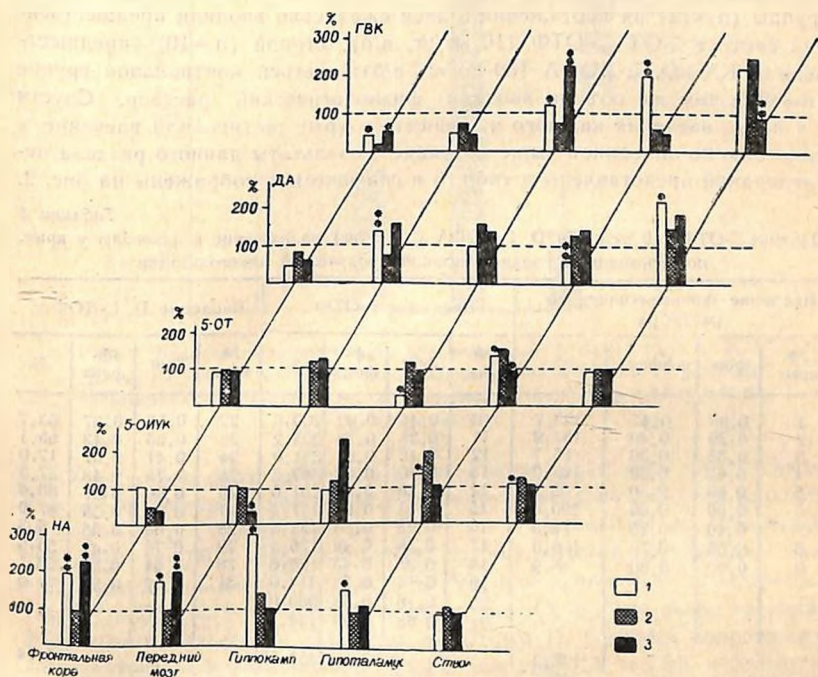


Рис. 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с различным уровнем влечения к алкоголю и способностью к обучению в % относительно контрольной группы животных (пунктирная линия), не потреблявших алкоголя. 1—животные со слабым влечением к алкоголю; 2—с сильным влечением к алкоголю; 3—без влечения к алкоголю. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ —относительно группы 2

Полученные результаты свидетельствуют, что крысы со слабым влечением к алкоголю характеризуются повышенным содержанием НА в большинстве исследуемых структур мозга. Уровень 5-ОТ у них не отличался от контрольных животных, лишь в неокортексе имело место

статистически значимое его снижение. В отличие от этого у животных с сильным алкогольным влечением наблюдалось повышенное содержание 5-ОТ и 5-ОИУК в гипоталамусе, свидетельствующее об интенсификации обмена 5-ОТ в этой области мозга (табл. 1). Полученные данные послужили стимулом для изучения влияния предшественников этих аминов на алкогольное влечение животных, что составило задачу следующего раздела исследований.

Этот этап работы проведен на 31 крысе, из числа подвергавшихся предварительной алкоголизации. У всех животных в течение 5 дней проводили тестирование исходного (фоновое) влечения к алкоголю. Затем все животные были подразделены на три группы. Животным первой группы ($n=12$) на протяжении 5 дней ежедневно вводили предшественник синтеза 5-ОТ—5-ОТФ (10 мг/кг, в/б); второй ($n=10$)—предшественник КА—D, L-ДОФА (50 мг/кг, в/б); третьей контрольной группе ($n=9$) в том же объеме вводили физиологический раствор. Спустя 1 ч после введения каждого из веществ у крыс тестировали влечение к алкоголю по описанной выше методике. Результаты данного раздела исследований представлены в табл. 3 и графически отображены на рис. 2.

Таблица 3

Влияние 5-ОТФ (10 мг/кг) и D, L-ДОФА (50 мг/кг) на влечение к алкоголю у крыс, подвергавшихся предварительной хронической алкоголизации

Введение физиологического раствора				Введение 5-ОТФ				Введение D, L-ДОФА			
№ крыс	фон	эффект	%	№ крыс	фон	эф-фект	%	№ крыс	фон	эф-фект	%
1	0,38	0,47	123,7	10	0,46	0,92	200,0	22	0,58	0,37	63,7
2	0,29	0,40	137,9	11	0,38	0,78	205,2	23	0,66	0,43	65,1
3	0,35	0,30	85,7	12	0,16	0,61	381,0	24	0,41	0,07	17,0
4	0,40	0,50	125,0	13	0,16	0,62	387,5	25	0,75	0,43	57,3
5	0,60	0,50	83,3	14	0,26	0,42	161,6	26	0,90	0,57	63,6
6	0,60	0,60	100,0	15	0,61	0,96	157,4	27	0,63	0,55	87,0
7	0,40	0,29	72,5	16	0,63	0,84	133,3	28	0,60	0,05	8,3
8	0,66	0,70	106,0	17	0,38	0,48	126,3	29	0,76	0,43	56,6
9	0,92	0,80	86,9	18	0,35	0,45	128,6	30	0,94	0,50	53,1
				19	0,14	0,58	414,0	31	0,56	0,20	76,0
				20	0,10	0,58	580,0				
				21	0,68	0,98	144,1				
			102,3				251,58				54,74

Примечание. В графе % представлено отношение степени алкогольного влечения после введения веществ к исходному (фон) по показателям вероятности выходов животных к поилке с этанолом

В таблице приведены усредненные показатели вероятности выхода к поилке для каждой крысы до (фон), после (эффект) введения предшественников или физиологического раствора и указано в процентах изменение уровня алкогольного влечения под влиянием этих веществ. На рис. 2 приведены средние данные по всем животным. Введение 5-ОТФ сопровождалось возрастанием вероятности выходов животных к поилке с этанолом ($251,53 \pm 73,50\%$), а введение D, L-ДОФА, наоборот, сопро-

вождалось уменьшением числа выходов к поилке, которое в среднем составило $54,74 \pm 28,70\%$ от фонового уровня. Введение физиологического раствора не оказывало достоверного воздействия на степень влечения к алкоголю ($102,3 \pm 23,2\%$).

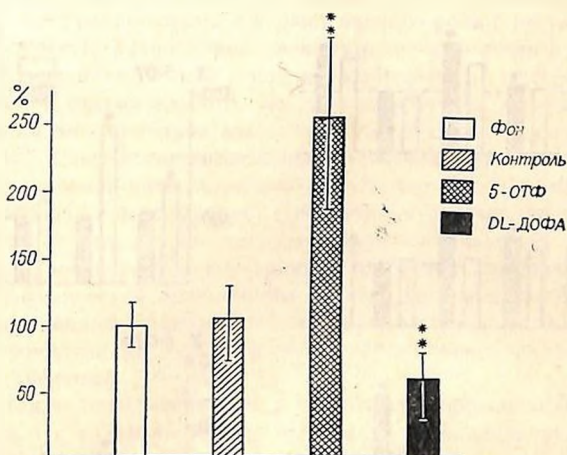


Рис. 2. Влияние систематического введения 5-ОТФ (10 мг/кг) и D, L-ДОФА (50 мг/кг) на степень алкогольного влечения у крыс на фоне хронической алкоголизации (в % от исходного фона). ** $p < 0,001$ относительно контроля

Результаты биохимического анализа мозга этих трех групп животных представлены на рис. 3, где содержание биогенных аминов выражено в процентах относительно их уровня в контрольной группе животных, принятого за 100%. Введение 5-ОТФ сопровождалось достоверным увеличением содержания 5-ОТ и 5-ОИУК в большинстве исследуемых структур. Достоверных изменений в уровне КА и ГВК после введения 5-ОТФ не наблюдалось. Введение животным D, L-ДОФА сопровождалось достоверным увеличением содержания НА, ДА и ГВК в большинстве исследуемых структур. Отсутствие достоверных изменений содержания КА и 5-ОТ в гипоталамусе после введения предшественников, по-видимому, связано с усилением обмена этих веществ, о чем свидетельствует значительный прирост в этой структуре метаболитов: ГВК (252%) и 5-ОИУК (182%). Обращает на себя внимание усиление обмена 5-ОТ в гиппокампе, гипоталамусе и стволе мозга после введения D, L-ДОФА, хотя оно и было выражено в меньшей степени, чем после введения предшественника серотонина 5-ОТФ. Этот интересный факт свидетельствует о взаимосвязи синтеза КА и 5-ОТ.

Результаты данного раздела исследований свидетельствуют о регулирующем влиянии 5-ОТ и КА систем мозга на алкогольное влече-

ние животных, обусловленное хронической интоксикацией этанолом, ч указывают на значение баланса активности этих систем в формировании алкогольной зависимости животных.

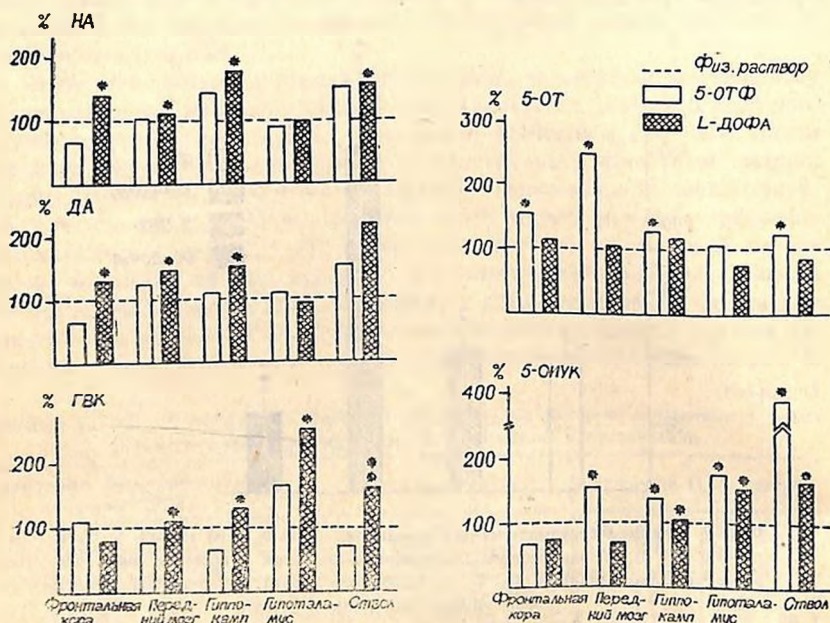


Рис. 3. Влияние введения 5-ОТФ и D, L-ДОФА на уровень моноаминов мозга (в % от их содержания у контрольных животных, получавших физиологический раствор). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ относительно контроля

Обсуждение результатов

Результаты проведенных исследований вскрывают противоположный характер сдвигов уровней НА и 5-ОТ в ряде структур мозга, возникающих в процессе хронической алкоголизации у животных с различной степенью алкогольного влечения. У крыс с низким алкогольным влечением наблюдается повышение уровня НА в большинстве исследуемых структур мозга, в том числе и гипоталамусе, в то время как у животных с высоким уровнем влечения в этой области мозга наблюдается активация обмена 5-ОТ. Это указывает на преимущественную связь алкогольного влечения с повышенной активностью 5-ОТ системы мозга, что нашло подтверждение во втором разделе исследования с фармакологическими воздействиями на обмен МА. Результаты наших исследований согласуются с данными Ahtee, Eriksson, обнаружившими повышенное содержание 5-ОТ в мозгу крыс, селекционированных генетически на высокое потребление алкоголя [11], а также с наблюдениями других авторов, отмечавших снижение потребления алкоголя крысами под влиянием блокаторов синтеза 5-ОТ [12, 13]. В то

же время они противоречат представлению о ведущем значении КА в формировании пристрастия к алкоголю. Однако следует отметить, что это представление сложилось на основании изучения влияния этанола на обмен КА без должного учета функциональных взаимоотношений 5-ОТ и НА систем мозга.

Исследованиями нашей лаборатории показано, что эти взаимоотношения являются реципрокными и играют важную роль в регуляции эмоциональной памяти. Установлена преимущественная связь 5-ОТ структур мозга с гипоталамической зоной положительного подкрепления, а НА—с системой отрицательного, чем определяется их роль в механизмах памяти на эмоционально положительные и отрицательные состояния [1, 14, 15]. Рассматривая влечение к алкоголю как патологическую форму эмоциональной памяти, можно думать, что она связана главным образом с механизмами эмоционально положительных состояний. В пользу такого предположения свидетельствуют наблюдения на людях, страдающих пристрастием к алкоголю, потребление которого в период становления физической зависимости от него сопровождается субъективными ощущениями физического комфорта, раскованности, веселости и другими проявлениями эмоционально положительного состояния, граничащего с эйфорией [16—18].

Опыты также показывают, что у животных с врожденной предрасположенностью к алкоголю этанол вызывает транквилизирующий эффект, в то время как у неприспособленных его введение сопровождается агрессией [19]. Поэтому результаты исследований, указывающие на связь влечения к алкоголю с повышенной активностью 5-ОТ структур мозга, вполне соответствуют представлению об их ведущем значении в механизмах памяти на эмоционально положительные состояния, а положение о реципрокности отношений 5-ОТ и НА систем мозга находит свое подтверждение в том, что повышение в мозгу уровня НА сопровождается снижением алкогольного влечения.

В свете этих данных становится понятным несовершенство метода лечения больных хроническим алкоголизмом с помощью антабуса (дисульфирама). Основу его терапевтического действия составляет токсический эффект ацетальдегида, уровень которого резко повышается при приеме алкоголя на фоне действия антабуса [20]. Считается, что условнорефлекторная память о последствиях действия алкоголя удерживает лечащихся больных от дальнейшего его употребления. Однако надо иметь в виду, что, помимо вмешательства в обмен этанола, дисульфирам снижает уровень НА мозга благодаря ингибирующему влиянию на дофамин- β -гидроксилазу, обеспечивающую превращение ДА в НА. Возможно, что именно это обстоятельство снижает эффективность лечения алкоголизма антабусом, что следует учитывать при его назначении*.

* Прием антабуса обуславливает невозможность употребления алкоголя в связи с вероятностью смертельного исхода. Лечение антабусом проводится посредством ряда проб (то есть прием алкоголя и токсические реакции ацетальдегида — гиперемия кожи лица и верхней половины туловища, ощущение жара, удушье, рвота, судороги).

BRAIN MONOAMINES AND THE EFFECT OF ALCOHOL ON RAT BEHAVIOUR —

GROMOVA E. A., BOBKOVA N. V., PLAKHINAS L. A., TOKAREVA A. E.

Laboratory of Brain Neurotransmitter Systems, Institute of Biophysics,
USSR Academy of Sciences, Poustchino

Involvement of biogenic amines and their metabolites in the effect of chronically excessive ethanol consumption on the learning ability has been studied in rat brain different areas. The animals with high attraction to alcohol learned worse than the control ones. Significantly higher level of NA has been detected in frontal cortex, striatum, hippocampus and hypothalamus of rats with low attraction to alcohol and high learning ability. Elevated content of 5-HT and 5-HiAA has been detected in the hypothalamus of rats with high attraction to alcohol. Daily injections of DL-DOPA essentially decreased the ethanol ingestive behaviour of rats. In contrast, excessive ethanol intake has been observed in 5-HT treated animals. Data obtained point to the involvement of brain serotonergic structures in rats alcohol ingestive behaviour.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Громова Е. А. Эмоциональная память и ее механизмы, М., Наука, 1980.
2. Борисов М. М. Ж. невропат. и психиатр., 81, 1094—1099, 1981.
3. Feldstein A.—In: The Biology of Alcoholism, 1, Biochemistry ed. Kissin B., Begleiter H., New York, London, Plenum-Press, p. 127—159, 1971.
4. Hunt W. A., Majchrowicz E.—In: Biochemistry and Pharmacology of ethanol. Ed. by E. Majchrowicz and E. P. Noble. New York, London, Plenum Press, 2, p. 167—185, 1979.
5. Lahti R. A.—In: Biochemical Pharmacology of ethanol. Ed. Majchrowicz E., New York, London, Plenum Press, p. 239—253, 1975.
6. Wajda I. J.—In: Biochemistry and Pharmacology of ethanol, 2, ed. by E. Majchrowicz and E. P. Noble, p. 187—205, 1979.
7. Schlumpf M., Lichtenstelger W., Langemann H., Waser P. G. Biochem. Pharmacol., 23, 2437, 1974.
8. Curson G., Green A. R. J. Pharmacol., 39, 653—655, 1970.
9. Hanbrich D. R., Deuser T. S. Analytical Biochemistry, 55, 306—312, 1973.
10. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике. Москва, Финансы и статистика, 1982.

роги, коллапс). Следовательно, введение антабуса создает так называемую химическую изоляцию, а воздержание от приема алкоголя связано со страхом смерти у пациента, но алкогольное влечение у него не исчезает. Слабая эффективность антабуса зависит от его выведения организмом в течение 3 суток. В связи с этим дозы антабуса ниже 0,15 г/сутки не вызывают проявления сенсibilизации. Подшивка же препарата (эспераль) должна обеспечивать поддержание определенной его концентрации в крови больного. Однако в крови при этом обнаруживается, как правило, не очень высокая концентрация антабуса, что позволяет осуществить прием алкоголя без проявления вегетативно-сосудистой реакции. Приведенный в статье материал может помочь наркологам в совершенствовании разработанной ими схемы лечения больных хроническим алкоголизмом (ред.)

11. *Ahtee L., Eriksson K.* *Physiol. Behav.*, **8**, 123—126, 1972.
12. *Veale W. L., Myers R. D.* *Neuropharmacology*, **9**, 317—326, 1970.
13. *Frey H. H., Magnussen M. P., Nielsen C. K.* *Arch. int. Pharmacodyn.*, **183**, 165—172, 1970.
14. *Громова Е. А., Семенова Т. П., Векшина Н. Л.* *ДАН СССР*, **227**, 3, 766—768, 1976.
15. *Gromova E. A., Semenova T. P., Vorobyov V. V., Nesterova I. V.* *Li O. N. XXVIII Intern. Congres of Physiological Sciences*, **14**, Budapest, 1633, 1980.
16. *Волюнкина Г. Ю., Рыбина Л. А., Тадтаев А. Р.* *Ж. невропат. и психиатр.*, **82**, 240—244, 1982.
17. *Pohorecky L. A. A. Review.* *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **5**, 209—229 1981.
18. *Анохина Н. П., Козан Б. М., Христолюбова Н. А.* *Ж. невропат. и психиатр.*, **79** 751—758, 1979.
19. *Борисенко С. А., Кампов-Полевой А. Б.* *Ж. высш. нервн. деят.*, **3**, 513—516, 1980.
20. *Машиковский М. Д.* *Лекарственные средства*, М., Медицина, ч. II, с. 134—136, 1977.

Лаборатория нейромедиаторных систем
Института биофизики АН СССР, Пушкино

Поступила 24. IV 1982