



УДК 616.894.02 : 615.711.1

СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ЭНДОГЕННЫХ ОПИАТНЫХ ПЕПТИДОВ В ОТДЕЛАХ МОЗГА, НАДПОЧЕЧНИКАХ И КРОВИ КРЫС ПРИ ЭЛЕКТРОКОЖНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

БРУСОВ О. С., НЕЧАЕВ Н. В., ТИГРАНЯН Р. А., ВАКУЛИНА О. П.,
ЛОЩИЛОВ В. И., МИРОНЕНКО Ю. П., НЕВСКИЙ Д. И., ПАНЧЕНКО Л. Ф.

ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского МЗ СССР.
Высшее техническое училище им. Н. Э. Баумана, Москва

В экспериментах на крысах исследовано влияние нарастающей электрокожной стимуляции (ЭКС) на физиологические параметры артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), болевую чувствительность и содержание катехоламинов, серотонина и опиатных пептидов в мозгу, крови и надпочечниках. Показано, что ЭКС вызывает резкий подъем АД и учащение ЧСС, которые через 30 мин после нее сменяются гипотензией и брадикардией. В течение часа после ЭКС наблюдалось повышение порога болевой чувствительности, а через 24 ч физиологические показатели и болевая чувствительность не отличались от контрольных значений. Обнаружено значительное увеличение концентрации Met-энкефалиноподобных соединений в надпочечниках и Leu-энкефалина в среднем мозгу и гипоталамусе после ЭКС, а также возрастание уровня β -эндорфина в плазме крови и снижение его содержания в гипофизе. Найдены изменения содержания биогенных аминов и Met-энкефалина в ткани мозга через 24 ч после стимуляции. Обсуждается наличие стрессового компонента в механизме действия нарастающей ЭКС и роль опиоидов в ее анальгетическом эффекте.

В настоящее время в клинической практике все большее распространение получают новые способы рефлексотерапии (РТ) вообще и ЭКС в частности. Нарастающая ЭКС является одним из таких новых способов РТ, обладающим большой терапевтической эффективностью. ЭКС успешно применяется при лечении неврозов и сопутствующих им психоневрологических синдромов, в частности, для купирования гипоталамических пароксизмов, некоторых форм сердечно-сосудистой патологии, кохлеовестибулярных нарушений, снятия острой и хронической боли различного генеза [1, 2]. Такой широкий диапазон терапевтического действия позволяет предположить, что нарастающая ЭКС, помимо специфического действия на ту или иную функциональную систему организма, оказывает неспецифическое влияние на целостный организм, выражающееся в повышении его общей адаптационной устойчивости. Это согласуется с данными, полученными Маркеловой и Беллицкой [3], о том, что РТ вызывает активацию симпатно-адреналовой системы (САС) и нормализацию соотношения ее гормонального и медиаторного звеньев,

если оно было нарушено до начала курса лечения. Основными особенностями нарастающей ЭКС являются: использование для стимуляции импульсного монополярного тока с длительностью импульса 50—500 мкс при амплитудном значении стимула от 0 до 170 В; применение принципа обратной связи—для создания максимально возможного воздействия при стимуляции интенсивность подаваемых импульсов повышается самим пациентом по мере развития адаптации до уровня, близкого к ноцицептивному порогу. Благодаря этому при нарастающей ЭКС интенсивность электростимуляции значительно превышает таковую при обычных видах ЭКС, что, возможно, и лежит в основе значительного терапевтического эффекта этого вида РТ. Оптимизация и более дифференцированное использование этого вида стимуляции невозможны без выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе его терапевтического действия. К сожалению, несмотря на возрастающий интерес к РТ, данных о биохимических сдвигах в организме при воздействии различных видов ЭКС крайне недостаточно. Учитывая ведущую роль центральных эффектов РТ в реализации ее терапевтического воздействия, особенно перспективным представляется изучение особенностей состояния нейрогуморальных и нейромедиаторных систем организма и их корреляции с динамикой физиологических функций. В связи с этим нами была исследована динамика комплексного ответа организма крысы на нарастающую ЭКС, включая нейрохимические, эндокринологические и физиологические показатели состояния животных.

Таблица 1

Влияние ЭКС на содержание опиоидных пептидов в ткани мозга, крови и надпочечниках (% по отношению к контрольным значениям Met-энкефалина и Leu-энкефалина—пмоль/мг, β -эндорфина в гипофизе—пмоль/мг, в крови—фмоль/мл) у крыс (n=6)

Исследуемая структура	Изучаемый показатель	Контроль	Через 30 с после ЭКС	Через 30 мин после ЭКС	Через 24 ч после ЭКС
Стриатум	Met-энкефалин	4,37 $\pm$ 0,32	117	120*	161**
	Leu-энкефалин	1,00 $\pm$ 0,09	101	109	120
Гипоталамус	Met-энкефалин	4,87 $\pm$ 0,42	91	81	97
	Leu-энкефалин	0,74 $\pm$ 0,07	147**	83	91
Средний мозг	Met-энкефалин	0,26 $\pm$ 0,03	135*	119	107
	Leu-энкефалин	0,009 $\pm$ 0,001	232*	179	115
Надпочечники	Met-энкефалин	1,27 $\pm$ 0,11	74*	43***	90
Гипофиз	β -эндорфин	14,50 $\pm$ 1,75	490*	455*	83
Кровь	β -эндорфин				

Примечание. Достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,001$

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Вистар-СТО массой 170—200 г. ЭКС осуществляли через электроды, укрепленные на спине и задних лапах крысы, с помощью модифицированной установки для электрофорезопунктуры ЭФП-1, разработанной в МВТУ им. Н. Э. Баумана. Различные варианты применения ЭКС показали,

что наиболее эффективным является использование прибора в двух режимах работы в течение одного сеанса—первоначальная стимуляция постоянным током с последующим переходом на высокочастотную стимуляцию [1, 2].

Таблица 2

Влияние ЭКС на содержание биогенных аминов в ткани мозга, крови и надпочечниках (% по отношению к контрольным значениям в мкг/г в отделах мозга и надпочечниках, нг/мл в крови) у крыс (n=6)

Исследуемая структура	Изучаемый показатель	Контроль	Через 30 с после ЭКС	Через 30 мин после ЭКС	Через 24 ч после ЭКС
Стриатум	Дофамин	1,08±0,14	80	100	73*
	Норадреналин	0,38±0,02	134	83*	68
	Серотонин	0,53±0,06	96	95	93
Гипоталамус	Дофамин	0,43±0,08	149	121	157
	Норадреналин	0,89±0,11	102	74	97
	Серотонин	1,06±0,03	93	96	87*
Средний мозг	Дофамин	0,21±0,02	118	96	106
	Норадреналин	0,27±0,06	68	54*	115
	Серотонин	0,89±0,02	105	100	77***
Надпочечники	Дофамин	3,68±0,52	91	95	87
	Норадреналин	205,2±13,2	120	137*	114
	Адреналин	947,1±34,0	120	80	97
Кровь	Дофамин	114,1±10,4	134**	97	97

Примечание. Достоверность по отношению к контролю: *p<0,05. **p<0,02, ***p<0,01

В каждом из режимов ЭКС проводили с возрастающей интенсивностью, поддерживая ее на уровне, близком к пороговому значению ноцицептивной чувствительности. При этом в режиме стимуляции постоянным током в течение 5 мин подаваемое напряжение постепенно возрастало до 6 В, а при высокочастотной стимуляции продолжительностью 25 мин—до 40 В (длительность импульсов—0,2 мс, частота—12 Гц, эффективная плотность электрического тока—0,1 мА). Крысы при этом находились в тесных пластиковых домиках, а контрольные животные—в аналогичных условиях с фиксированными электродами на спине, но ЭКС им не проводили. У крыс измеряли уровень болевой чувствительности и показатели деятельности сердечно-сосудистой системы перед ЭКС и в течение часа после неё. Порог болевой чувствительности (ПБЧ) оценивали по степени приложенного силового усилия при сжимании корня хвоста крысы для вызывания ее писка. АД определяли бескровным способом в хвостовой артерии. Для записей электрокардиограммы (ЭКГ), электрофотовазограммы (ЭФВГ) и пневмограммы (ПГ) использовали полиграф РМ-86 фирмы «Nihon Konden» (Япония).

Для исследования динамики нейрохимических изменений при действии ЭКС крыс декапитировали через 30 с после окончания ЭКС, через 30 мин или 24 ч после её воздействия. Определяли концентрацию норадреналина (НА), адреналина (А), дофамина (ДА), серотонина

(5-OT), Met- и Leu-энкефалинов в стриатуме, гипоталамусе, среднем мозгу и надпочечниках, уровень β -эндорфина в гипофизе и крови, а также ДА и кортикостерона (КС) в крови; концентрацию НА, А и ДА в ткани мозга и надпочечниках определяли методом Schlumpf с соавт. [4], ДА—в крови и 5-OT—в отделах мозга—методом Когана и Нечаева [5], КС в крови—методом Панкова, Усватовой [6]. Интенсивность флуоресценции измеряли на флуоресцентном спектрофотометре MPF—2a фирмы «Hitachi» (Япония).

Содержание опиоидных пептидов в тканях и плазме крови определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью коммерческих наборов фирмы «Immuo Nuclear Corporation» (США). Подготовка тканей мозга и надпочечников для анализа включала кислотную экстракцию в CH_3COOH (1 моль/л, 2 мл на отдел) в течение 15 мин на кипящей водяной бане с последующей гомогенизацией охлажденной пробы в CH_3COOH и центрифугированием гомогената при 4500 g в течение 20 мин при $+4^\circ$. Осадок вновь гомогенизировали в CH_3COOH и центрифугировали в тех же условиях, оба супернатанта сливали и лиофилизировали. Для определения энкефалинов сухой остаток после лиофилизации растворяли в 1 мл дистиллированной воды и разводили буферами из наборов до необходимой для анализа концентрации. Для отделения β -эндорфина от β -липотропного гормона лиофилизаты гипофиза растворяли в 0,5 мл 0,1 М боратного буфера, содержащего 0,1% бычьего сывороточного альбумина (рН 8,4) и проводили гель-фильтрацию проб на колонке $0,9 \times 25$ см, упакованную сефадексом G-50, в том же буфере при $+4^\circ$. Фракции, содержащие β -эндорфинную активность, объединяли и использовали для анализа. Плазму крови для определения β -эндорфина получали стандартным методом с гепарином [7]. Для предотвращения ферментативного протеолиза β -эндорфина в пластиковые пробирки добавляли 200 мкг/мл бензотрипина. Аликвоту плазмы (0,5 мл) для разделения β -эндорфина и β -липотропина подвергали гель-фильтрации в условиях, аналогичных вышеописанным для экстракции β -эндорфина из гипофиза.

Статистическую достоверность данных оценивали по t -критерию Стьюдента [8].

Результаты и обсуждение

Во время проведения ЭКС у крыс наблюдали резкое повышение АД и ЧСС, которые после прекращения воздействия сменялись быстро развивающейся брадикардией и снижением АД, отчетливо выявляемым к 15-, 30-й мин после окончания ЭКС (рис. 1). Одновременно с изменениями АД и ЧСС после прекращения воздействия возрастало кровенаполнение артериальных сосудов, о чем свидетельствовало увеличение амплитуды пульсовых колебаний артерии хвоста: при этом наблюдалось снижение частоты и увеличение глубины дыхания (рис. 2). Изменялось поведение животных—после стимуляции они становились спо-

койными, малоподвижными. ЭКС вызывало заметное повышение ПБЧ, который оставался увеличенным, по крайней мере, в течение часа после её окончания (рис. 1). Через 24 ч после завершения ЭКС физиологические параметры и болевая чувствительность подопытных крыс не отличались от контрольного уровня.

В связи с отмеченной динамикой физиологических показателей после ЭКС было исследовано содержание биогенных аминов и опиоидных пептидов в тканях животных сразу после прекращения сеанса, на максимуме снижения АД и ЧСС (через 30 мин после ЭКС), а также после нормализации физиологических параметров (через 24 ч после ЭКС).

Сразу после прекращения ЭКС наблюдалось значительное увеличение концентрации Leu-энкефалина в гипоталамусе и среднем мозгу, что, возможно, связано с активацией энкефалинергических волокон в этих структурах мозга во время стимуляции. Однако уже через 30 мин после ЭКС концентрация Leu-энкефалина в этих структурах уменьшалась до контрольных величин (табл. 1). Статистически достоверных изменений в содержании биогенных аминов в исследованных отделах мозга сразу после воздействия не было найдено (табл. 2).

Через 30 мин после прекращения стимуляции обнаруживалось выраженное снижение содержания НА во всех исследуемых структурах мозга (табл. 2). Одновременно с этим происходил рост уровня Met-эн-

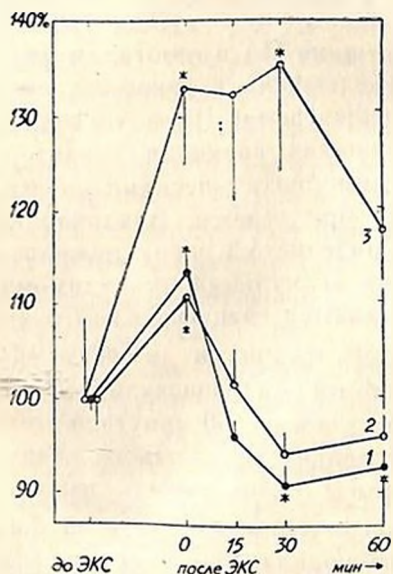


Рис. 1. Динамика частоты сердечных сокращений (1), артериального давления (2) и порога болевой чувствительности (3) крыс при воздействии электрокожной стимуляции

кефалина в стриатуме, который был особенно значительным через 24 ч после ЭКС (табл. 1). Спустя 24 ч после стимуляции наблюдалось снижение концентрации ДА в стриатуме и 5-ОТ в среднем мозгу и гипоталамусе (табл. 2).

В надпочечниках крыс, забитых сразу после окончания ЭКС, обнаруживалось увеличение концентрации Met-энкефалина в 2,3 раза по сравнению с фоновым уровнем и небольшой рост содержания А и НА. Через 30 мин изменения концентраций А и НА стали разнонаправленными — падение уровня А сопровождалось подъемом содержания НА. В крови крыс сразу после завершения стимуляции наблюдали кратковременное повышение концентрации ДА (табл. 2). Через 30 мин после ЭКС уровень КС в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) увеличился с $10,9 \pm 1,1$ мкг% до $14,6 \pm 0,7$ мкг% (на 34%). Не наблюдали досто-

верных изменений в содержании КС через 30 с ($15,3 \pm 2,3$ мкг%) и 24 ч ($12,4 \pm 5,2$ мкг%) после ЭКС. Концентрация β -эндорфина в плазме крови после ЭКС в 4—5 раз превышала исходный уровень; при этом была отмечена обратная корреляция содержания β -эндорфина в крови с его содержанием в гипофизе (табл. 1).

Через 24 ч после стимуляции концентрация катехоламинов и опиоидов в крови и надпочечниках крыс контрольной и опытной групп практически не отличалась (табл. 1 и 2).

Значительный подъем АД и учащение ЧСС после ЭКС свидетельствуют о стрессогенном компоненте в механизме ее действия, что подтверждают и полученные биохимические данные. Увеличение уровней КС и β -эндорфина в крови, снижение содержания НА в гипоталамусе и

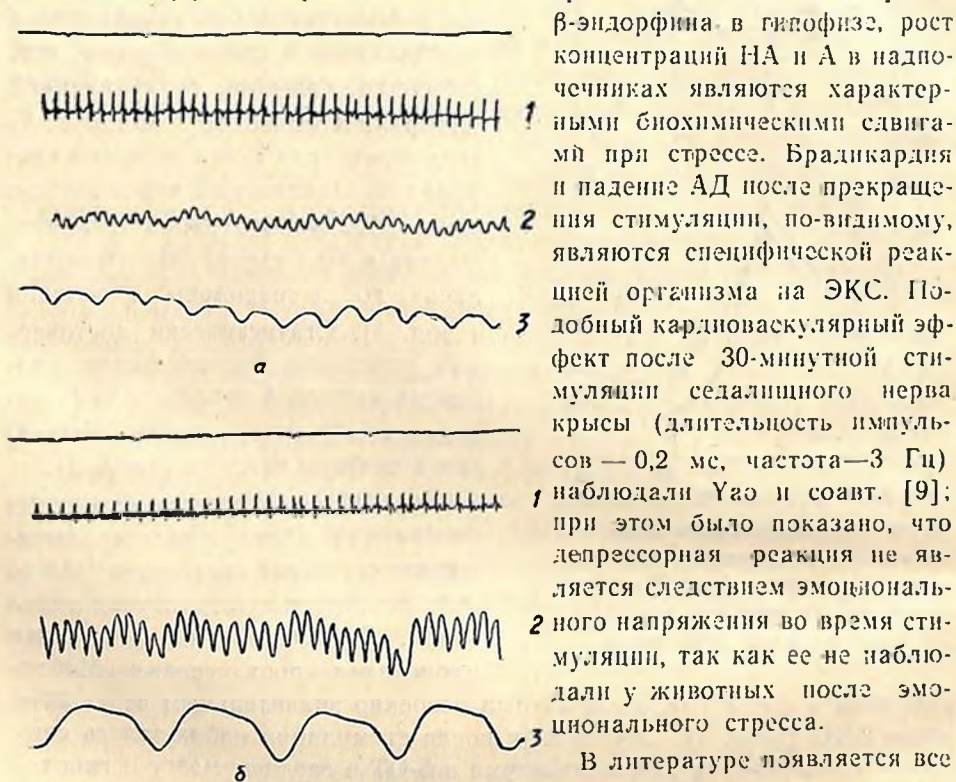


Рис. 2. Электрокардиограмма (1), электрофотовольтограмма (2) и термограмма (3) крыс до (а) и через 20 мин после прекращения электрокожной стимуляции (б)

β -эндорфина в гипофизе, рост концентраций НА и А в надпочечниках являются характерными биохимическими сдвигами при стрессе. Брадикардия и падение АД после прекращения стимуляции, по-видимому, являются специфической реакцией организма на ЭКС. Подобный кардиоваскулярный эффект после 30-минутной стимуляции седалищного нерва крысы (длительность импульсов — 0,2 мс, частота — 3 Гц) наблюдали Угао и соавт. [9]; при этом было показано, что депрессорная реакция не является следствием эмоционального напряжения во время стимуляции, так как ее не наблюдали у животных после эмоционального стресса.

В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что некоторые терапевтические эффекты РТ связаны с неспецифической активацией симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой систем, играющих основную роль в формировании защитных, адаптационных реакций организма [10]. Выявленная нами неспецифическая активация этих нейрогуморальных систем при нарастающей ЭКС, возможно, является биохимической основой наблюдаемого при ЭКС повышения адаптационной устойчивости организма.

Обнаруженные изменения содержания энкефалинов в подкорковых структурах мозга свидетельствуют о вовлечении энкефалинергической опиатной системы в механизм действия нарастающей ЭКС. Интересно, что в гипоталамусе характер изменений содержания Leu- и Met-энкефалинов различен, что согласуется с данными Вальдмана и Рожанской [11] об их дифференцированном влиянии на вегетативные реакции, вызванные раздражением эмоциогенных зон гипоталамуса. Кроме того, это подтверждает данные о различной нейрофизиологической значимости Leu- и Met-энкефалинергических нервных проводников [12].

Известно, что в надпочечниках энкефалиноподобный материал локализован в аксонных терминалях симпатических нервов и хромаффинных клетках, где он находится в гранулах вместе с катехоламинами [13, 14]. При этом стимуляция синтеза и выброса катехоламинов из надпочечников *in vitro* вызывает косекрецию опиоидов из хромаффинных гранул и увеличение их синтеза [15, 16]. ЭКС, согласно нашим данным, также приводит к резкому увеличению уровня Met-энкефалина в надпочечниках, во много раз превышающему рост концентраций НА и А, что, по-видимому, в некоторой степени обусловлено увеличением содержания в них более высокомолекулярных энкефалиноподобных соединений (предполагаемых предшественников Met-энкефалина), определяемых методом радиоиммунологического анализа [14]. Таким образом, можно высказать предположение об усилении синтеза Met-энкефалина в надпочечниках под влиянием ЭКС.

Одним из наиболее интересных эффектов электростимуляции является ее обезболивающее действие. Большинство авторов связывают анальгезию, наблюдаемую при ЭКС, с изменением состояния опиатных систем мозга [17]. Так, показано, что обезболивание, вызываемое фокальной электростимуляцией мозга человека [18], экстракорпоральной электростимуляцией человека [19], крыс [20, 21] и кроликов [22], блокируется налоксоном. Под действием ЭКС наблюдался выброс опиоидов из везикул в синаптическую щель в ряде подкорковых структур мозга [23—25], что, в свою очередь, может привести к повышению уровня β -эндорфина в СМЖ [24—27].

Наши данные показывают значительное увеличение уровня β -эндорфина в плазме крови крыс и снижение его содержания в гипофизе после нарастающей ЭКС. Такой результат свидетельствует об усиленной секреции β -эндорфина из гипофиза в кровь и находится в соответствии с данными Malazia и соавт. [28], показавшими 5—6-кратное возрастание его уровня в плазме крови людей после электростимуляции. Исходя из сообщения Romerantz и соавт. [29] об отсутствии анальгезии после акупунктурной стимуляции гипофизэктомированных мышей, можно предположить, что повышенное содержание β -эндорфина в крови является возможной причиной возникновения анальгезии после ЭКС. Обнаруженная нами корреляция между повышением концентрации β -эндорфина в плазме крови и снижением болевой чувствительности под-

тверждает это предположение. Вместе с тем β -эндорфин может быть также вовлечен в механизмы возникновения брадикардии и снижения АД [30].

Известно, что глюкокортикоиды способны в значительной мере снижать синтез β -эндорфина в передней и промежуточной долях гипофиза [31]. Таким образом, можно предположить, что наблюдаемые реципрокные взаимоотношения между уровнями КС в крови и β -эндорфина в гипофизе крыс после нарастающей ЭКС являются дополнительным свидетельством в пользу ингибирующей роли глюкокортикоидов на синтез β -эндорфина.

Полученные данные о достоверных изменениях содержания Met-энкефалина, НА и ДА в стриатуме, а также 5-ОТ в среднем мозгу и гипоталамусе, отмечаемые через 24 ч после ЭКС (на фоне нормализации измеряемых физиологических параметров), свидетельствуют об определенной инерционности биохимических сдвигов по сравнению с физиологическими изменениями и могут быть связаны с длительными терапевтическими эффектами, наблюдаемыми при нарастающей ЭКС.

EFFECT OF ELECTROTRANSCUTANEOUS STIMULATION ON THE LEVEL OF BIOAMINES AND ENDOGENOUS OPIATE PEPTIDES IN THE DIFFERENT AREAS OF BRAIN, ADRENALS AND BLOOD

BRUSOV O. S., NETCHAEV N. V., TIGRANIAN R. A., VAKULINA O. P.,
LOSCHILOV V. I., MIRONENKO Y. P., NEVSKY D. I., PANCHENKO L. F.

V. P. Serbsky All-Union Institute of General and Forensic Psychiatry, N. E. Bauman High Technical School, Moscow

The influence of electrostimulation (ECS) upon cardiovascular system, pain threshold and content of bioamines and opioids in the brain various areas, blood and adrenals of rats has been studied. ECS induced an elevation of pain threshold, a rise in arterial pressure and heart rate, followed by a depressor response and bradycardia in 30 min after cessation of the ECS. ECS causes an increase in the level of Met-enkephalin in adrenals, Leu-enkephalin in midbrain and hypothalamus and a decrease in pituitary β -endorphin content with a concomitant increase in plasma β -endorphin level. The involvement of stress component in the mechanism of ECS effect and the role of opioids in analgetic effect are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельховер Е. С., Мироненко Ю. П., Карасев Г. П.—В кн.: Проблемы техники в медицине. Тез докл. II Всесоюз. научно-техн. конф., Тольятти, с. 156—157, 1981.
2. Лоцилов В. И., Мироненко Ю. П., Мельникова Т. С.—В кн.: Проблемы техники в медицине. Тез докл. II Всесоюз. научно-техн. конф., Тольятти, с. 156—157, 1981.
3. Маркелова В. Ф., Белицкая Р. А.—В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. Тез докл. III Всесоюз. научн. конф., Кишинев, Шттинца, с. 38—41, 1981.

4. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. *Biochem. Pharmacol.*, 23, 17, 2447—2449, 1974.
5. Козак Б. М., Нечаев Н. В. *Лаб. дело*, 12, 745—746, 1977.
6. Панков Ю. А., Усватова Н. Я.—В кн.: Труды по новой аппаратуре и методикам. I Моск. мед. ин-т, М., вып. 3, с. 137—139, 1963.
7. Арчаков А. Н., Покровский А. А.—В кн.: Биохимические методы исследования в клинике (под ред. А. А. Покровского), М., Наука, с. 18—22, 1973.
8. Плехинский Н. А. Алгоритмы биометрии. М., МГУ, с. 25—28, 1967.
9. Yao T., Andersson S., Thoren P. *Acta Physiol. Scand.*, 111, 1, 109—111, 1981.
10. Дуринян Р. А., Кочетков В. Д., Веснина В. А.—В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. Тез. докл. III Всесоюзн. научн. конф., Кишинев, Шттинца, с. 3—6, 1981.
11. Валдман А. В., Рожанская Н. И.—В кн.: Центральная регуляция кровообращения. Тез. докл. IV Всесоюзн. симпозиума, Киев, с. 24—25, 1981.
12. Vaught J. L., Takemori A. E. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 208, 1, 86—91, 1979.
13. Schultzberg M., Lunberg J. M., Hückfelt T., Terentius L., Brandt J., Elde R. P., Goldstein M. *Neuroscience*, 3, 1169—1186, 1978.
14. Yang H.—Y. T., Hexum T., Costa E. *Life Sci.*, 27, 13, 1119—1125, 1980.
15. Livett B. G., Dean D. M., Whelan L. G., Underfriend S., Rossler J. *Nature*, 289, 5795, 317—319, 1981.
16. Wilson S. R., Chang K. G., Viveros O. H. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 77, 4364—4368, 1980.
17. Mendelson G. Med. Hypotheses, 3, 4, 144—145, 1977.
18. Akil H., Mayer D. G., Leibeskind J. C. *Science*, 191, 961—963, 1976.
19. Mayer D. J., Price D. D., Raffle A. *Brain Res.*, 121, 368—372, 1977.
20. Васильев Ю. Н., Игнатов Ю. Д., Каган А. Т., Богданов Н. Н. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 88, 11, 566—569, 1979.
21. Woolf C. J., Barrett G. D., Mitchell D. M., Myers R. A. *Eur. J. Pharmacol.*, 45, 3, 311—314, 1977.
22. Калужный Л. В., Кузнецова М. А.—В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. Тез. докл. III Всесоюзн. научн. конф., Кишинев, Шттинца, с. 15—17, 1981.
23. Брагин Е. О.—В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. Тез. докл. III Всесоюзн. научн. конф., Кишинев, Шттинца, с. 27—29, 1981.
24. Akil H., Richardson D. E., Hughes J., Barshas J. D. *Science*, 201, 463—465, 1978.
25. Akil H., Richardson D. E., Barshas J. D., Li C. H. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 75, 10, 5170—5172, 1978.
26. Clement-Jones V., McLoughlin L., Tomlin S., Besser G. M., Rees L., Wen H. L. *Lancet*, 8201, 946—949, 1980.
27. Hosobuchi Y., Rossler J., Bloom F. E.—In: Neural peptides and Neuronal Communication. Proc. 2nd Symp., Gardon, Aug. 28th—Sept. 1, 1979, N. Y., 553—570, 1980.
28. Malazia E., Andreucci G., Puolucci D., Crescenzi F., Fabbri A., Fraioli F. *Lancet*, 2, 535—536, 1978.
29. Pomerantz B., Cheng R., Law P. *Exp. Neurol.*, 54, 172—178, 1977.
30. Lemaire I., Tseng R., Lemaire S. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 75, 12, 6240—6242, 1978.
31. Simantov R. *Nature*, 280, 684—685, 1979.

Поступила 24. V 1982