

ВЛИЯНИЕ Des-Tyr-γ-ЭНДОРФИНА И ТЕТРАПЕПТИДАМИДА
НА БИОСИНТЕЗ ДОФАМИНА В СИНАПТОСОМАХ
МОЗГА КРЫС

ШЕМАНОВ А. Ю., КУДРИН В. С., РАЕВСКИЙ К. С.

НИИ фармакологии АМН СССР, Москва

Изучено влияние эндогенного пептида с нейролептическими свойствами Des-Tyr-γ-эндорфина (DT-γ-Э) и синтетического тетрапептидного аналога энкефалина (ТПА) с опиоидной активностью на лимитирующий этап биосинтеза дофамина (ДА)—процесс гидроксилирования тирозина в синапсосомах стриатума и прилежащего ядра перекрестка мозга крыс. В синапсосомах стриатума DT-γ-Э в концентрации 10^{-6} М вызывал достоверное увеличение отношения K_m/V реакции гидроксилирования тирозина. При этом наблюдалось угнетение скорости реакции в области низких концентраций субстрата. Опиоидный пептид ТПА вызывал аналогичные сдвиги кинетических констант лишь в концентрации 10^{-4} М. DT-γ-Э сходным образом изменял кинетику гидроксилирования тирозина в синапсосомах прилежащего ядра лишь в концентрации 10^{-4} М. ТПА в этом случае не оказывал эффекта. DT-γ-Э и ДА ингибировали тирозингидроксилазную реакцию в синапсосомах стриатума, причем DT-γ-Э только в области низких концентраций субстрата. При этом эффект ДА не изменялся под действием DT-γ-Э, а также не суммировался с эффектом данного пептида. В условиях угнетения обратного захвата ДА и деполяризации синапсосом, вызванной повышением концентрации K^+ (30 мМ), в опытах на синапсосомах стриатума и прилежащего ядра DT-γ-Э и ТПА не влияли на скорость гидроксилирования тирозина и ингибирующий эффект ДА на этот процесс.

Дофаминергические структуры стриатума и прилежащего ядра перекрестка мозга (n. accumbens septi) принимают участие в интеграции сложных психомоторных функций мозга, а, по некоторым данным, оказываются вовлеченными в патогенез психопатологических расстройств у человека [1, 2]. В связи с этим изучение возможных путей фармакологической регуляции центральной ДА-ергической передачи представляет несомненный теоретический и практический интерес; существенная роль в ее обеспечении принадлежит биосинтезу нейротрансмиттера, лимитирующим звеном которого в мозгу является ферментативное гидроксилирование тирозина, осуществляемое при участии тирозингидроксилазы (К. Ф. 1. 14. 16. 2) [3—5]. Ранее было показано [6], что эндогенный пептид с нейролептическими свойствами, лишенный опиоидной активности, DT-γ-Э способен модулировать гидроксилирование тирозина в синапсосомах стриатума [7], причем влияние DT-γ-Э на этот процесс

наблюдалось только при сравнительно высокой концентрации субстрата реакции тирозина. Известно также, что энкефалины и их опииодные аналоги увеличивают скорость биосинтеза ДА в мозгу в условиях *in vivo* [8]. Значимость данных о возможном влиянии указанных пептидов на биосинтез ДА для понимания механизмов физиологической регуляции этого процесса определяется тем, что опииодные пептиды и фрагменты γ -эндорфина обнаружены в структурах мозга, где локализованы ДА-ергические терминалы [9, 10]. Поскольку многие существенные стороны участия пептидов, обладающих опииодными и нейродептическими свойствами, в механизмах биосинтеза ДА остаются неизвестными, целью данной работы было изучение влияния DT- γ -Э и опииодного тетрапептидного аналога энкефалинов—тетрапептидамида Туг-D-Ala-Gly-Phe-NH₂ (ТПА) [11] на гидроксילирование тирозина в синапсосомах стриатума и прилежащего ядра мозга крыс.

Материалы и методы

В работе использовали крыс-самцов линии Вистар массой 200±40 г. Стриатум и прилежащие ядра мозга крыс выделяли в соответствии с методиками Glowinski, Iversen и Horn с соавт. [12, 13]. Грубую синапсосомную фракцию получали по методу Gray, Whittaker [14]. Осадок ресуспендировали в среде инкубации, и полученную суспензию (P₂) использовали для определения тирозингидроксилазной активности в синапсосомах, которая при условии сохранности последних проявляется в отсутствие экзогенного кофактора [15]. В качестве среды инкубации использовали фосфатный буфер Кребса следующего состава (в мМ): NaCl—124; KCl—5; Na₂HPO₄—20; MgCl₂—1,3; KH₂PO₄—1,2; CaCl₂—0,75; D-глюкоза—10. Перед ресуспендированием синапсосом буфер в течение 5 мин оксигенировали карбогеном. Среду инкубации с повышенным содержанием K⁺ (30 мМ) готовили путем замещения эквимольного количества NaCl на KCl. Концентрацию белка синапсосом определяли по Lowry и соавт. [16], тирозингидроксилазную активность—по методу Nagatsu и соавт. [17], используемому для синапсосом. Метод основан на изоляции меченой по тритию воды—одного из продуктов реакции гидроксילирования ³H-тирозина. Состав инкубационной смеси (200 мкл): суспензия синапсосом (P₂)—0,1—0,2 мг белка, исследуемые вещества, 3-оксисбензилгидразин (ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот—1 мМ, (3,5—²H)-L-тирозин (2,8 K_a/ммоль, Inst. of isotopes, Венгрия)—0,2—6 мкМ. Инкубацию проводили в течение 15 мин при 37°, начиная с добавления ³H-тирозина. В контрольные пробы сразу после добавления тирозина вносили по 400 мкл 3,5%-ной трихлоруксусной кислоты (ТХУ), после чего их оставляли при 0°. Реакцию гидроксילирования тирозина останавливали добавлением 400 мкл 3,5%-ной ТХУ на лед. Осадок удаляли центрифугированием (5 мин, 5000 g). Аликваты супернатанта (0,5 мл) наносили на колонку со смолой Dowex 50 W×4 (H⁺-форма). Колонки дважды промывали водой (по 0,5 мл). Объединенный элюат, содержащий образовавшуюся в ходе реакции ра-

диоактивную воду, растворяли в сцинтилляционной жидкости Брэя [18]. Радиоактивность образцов определяли методом жидкостносцинтилляционной спектрометрии на счетчике «Intertechnique SL-4000». Эффективность счета составляла 25%. Накопление продукта линейно зависело от времени, если период инкубации составлял не более 15 мин, и концентрации белка синапсом в пробе (до 2 мг/мл). Изучение кинетики тирозингидроксилазной реакции проводили с обработкой данных по методу наименьших квадратов, основанному на использовании уравнения $s/v = K_m/V + 1/V \cdot s$, где s — концентрация субстрата, v — начальная скорость реакции при концентрации субстрата s . Поскольку превращение субстрата за 15 мин инкубации составляло менее 5%, измеренную скорость реакции принимали за начальную и использовали для определения кинетических констант [19]. Пептиды были синтезированы в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР и любезно предоставлены для этой работы М. И. Титовым.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе было изучено влияние ДТ-γ-Э на кинетику протекания тирозингидроксилазной реакции в синапсоммах стриатума и прилежащего ядра. Параллельно в аналогичных условиях исследовали эффект опиоидного пептида ТПА.

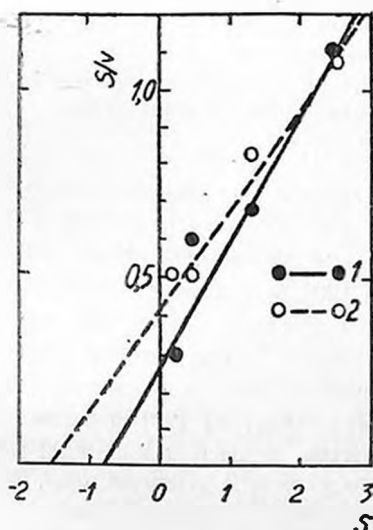


Рис. 1. Влияние Des-Tyr-γ-эндофина (10^{-6} М) на кинетику гидроксилирования тирозина в синапсоммах стриатума. 1 — контроль, 2 — Des-Tyr-γ-эндофин. По оси абсцисс — концентрация тирозина (мкМ), по оси ординат — величина s/v ($\text{мг} \cdot \text{мг белка} \cdot \text{мл}^{-1}$).

В концентрации 10^{-6} М ДТ-γ-Э уменьшал скорость гидроксилирования тирозина в синапсоммах стриатума в области низких концентраций субстрата реакции. Это проявлялось в достоверном увеличении на 66% ($p < 0.05$) отношения K_m/V (рис. 1). Существенного увеличения величины V в отличие от опытов с более продолжительной (30 мин) инкубацией не наблюдали [7]. Более высокие концентрации ДТ-γ-Э оказались менее эффективными. Опиоидный пептид ТПА в тех же условиях в синапсоммах стриатума вызывал аналогичные изменения кинетики

тирозингидроксилазной реакции (увеличение отношения K_m/V на 59%) с тем же уровнем достоверности ($p < 0,05$) при более высокой концентрации 10^{-4} М (рис. 2). В синапсосамах прилежащего ядра ДТ-γ-Э, вызывая сходные изменения в протекании реакции (увеличение отношения K_m/V реакции на 68%), был активен только при концентрации 10^{-4} М (рис. 3). ТПА не изменял гидроксилирование тирозина в синапсосамах из этой структуры мозга.

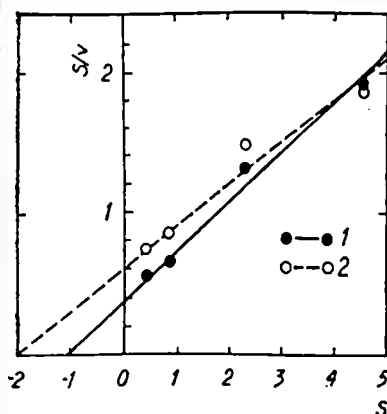


Рис. 2.

Рис. 2. Влияние Тир-Д-Ала-Гли-Фен- NH_2 (10^{-4} М) на кинетику ферментативного гидроксилирования тирозина в синапсосах стриатума.

1—контроль, 2—Тир-Д-Ала-Гли-Фен- NH_2 .

Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

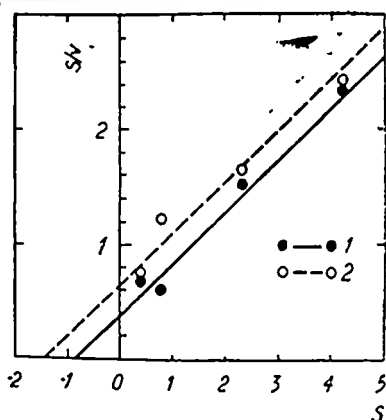


Рис. 3.

Рис. 3. Влияние Des-Тир-γ-эндорфина (10^{-4} М) на кинетику ферментативного гидроксилирования тирозина в синапсосамах прилежащего ядра.

Обозначения те же, что и на рис. 1.

В регуляции биосинтеза ДА существенная роль принадлежит пресинаптическим механизмам, к числу которых, в частности, относятся обратное ингибирование тирозингидроксилазы ДА, опосредованное захватом медиатора нервными окончаниями [20], и сложная регуляторная система, связанная с функционированием пресинаптических ауторецепторов ДА [21, 22]. Нейролептики блокируют опосредованное пресинаптическими рецепторами ДА угнетающее влияние агонистов на гидроксилирование тирозина в синапсосах стриатума [23] и прилежащего ядра [24], поэтому представляло интерес изучение влияния ДТ-γ-Э на регуляцию тирозингидроксилазы, вовлекающей ауторецепторы ДА. Модулирующее влияние ДТ-γ-Э на этот процесс могло бы проявляться в непрямом антагонизме с эффектом ДА, поскольку известно, что сам ДТ-γ-Э и его основной метаболит не изменяют связывание лигандов с рецепторами ДА [25, 26].

Изучение совместного действия ДТ-γ-Э и ДА на гидроксилирование тирозина в синапсосах стриатума показало, что ДА вызывал однократный ингибирующий эффект как в присутствии, так и в отсутствие ДТ-γ-Э (табл. 1). Однако, как видно из табл. 1, эффект самого ДТ-γ-Э

при низких концентрациях тирозина (0,8 мкМ), выразившийся в уменьшении скорости реакции на 38% ($p < 0,01$), в присутствии ДА не проявлялся, то есть не наблюдалось аддитивности ингибирующего действия ДТ-γ-Э и ДА. Эти данные интересно сопоставить с ранее обнаруженным фактом изменения кинетических свойств тирозингидроксилазы после предварительной инкубации синапсом с ДА в условиях, исключавших прямое взаимодействие медиатора с ферментом [21]. В последнем случае были отмечены сложные изменения кинетики тирозингидроксилазной реакции, проявлявшиеся, в частности, в увеличении скорости гидроксилирования в области низких концентраций субстрата.

Таблица 1

Гидроксилирование тирозина в синапсоммах стриатума: влияние Des-Тур-γ-эндорфина на ингибирующий эффект дофамина

Вариант опыта	Скорость гидроксилирования тирозина в % по отношению к контролю	
	0,8 мкМ ^3H -тирозина	4,4 мкМ ^3H -тирозина
Контроль	100,0 ± 26,9 ^a (5)	100,0 ± 12,7 ^b (8)
ДТ-γ-Э, 1 мкМ	61,7 ± 21,1* (7)	89,8 ± 15,9 (8)
Дофамин, 2 мкМ	45,2 ± 25,3* (5)	44,3 ± 9,2** (8)
ДТ-γ-Э + дофамин	45,8 ± 25,5* (8)	40,0 ± 20,8** (8)

Примечание. 100% соответствует скорости гидроксилирования.

^a—1,06 пмоль/мин/мг белка; ^b—3,00 пмоль/мин/мг белка. В скобках количество экспериментов, * $p < 0,01$; ** $p < 0,002$ (по критерию Стьюдента).

ДТ-γ-Э и ТПА не изменяли влияние ДА на скорость тирозингидроксилазной реакции в присутствии деполяризующей концентрации K^+ (30 мМ) и кокаина (40 мкМ), использованного в качестве блокатора обратного захвата ДА [27] как в опытах на синапсоммах стриатума (табл. 2), так и прилежащего ядра (табл. 3). В условиях блокады обратного захвата медиатора и опустошения его внутрисинапсоммных запасов прямое влияние ДА на фермент уменьшено, что облегчает выявление эффекта ДА, опосредуемого пресинаптическими ауторецепторами. Как показали наши опыты, ДТ-γ-Э и ТПА в данных условиях не оказывали влияния на скорость гидроксилирования тирозина и не изменяли действия ДА на этот процесс. Отсутствие эффекта самих пептидов в этих условиях может объясняться тем, что деполяризация и кокаин способны изменять регуляторные свойства тирозингидроксилазы [28, 29]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что действие пептидов ДТ-γ-Э и ТПА на биосинтез ДА в синапсоммах в отличие от традиционных нейрорептиков не связано с влиянием на пресинаптические ауторецепторы ДА.

Проведенные эксперименты указывают на возможность прямого пресинаптического модулирующего действия ДТ-γ-Э на гидроксилирование тирозина, участвующего в обеспечении ДА-ергической передачи

Таблица 2

Гидроксилирование тирозина в синапсосах стриатума: отсутствие влияния пептидов на ингибирующий эффект дофамина в условиях калцевой деполяризации и угнетения обратного захвата дофамина

Вариант опыта	Скорость гидроксилирования тирозина в % по отношению к контролю без добавления дофамина	
	без дофамина	дофамин, 3 мкМ
Контроль	100,0±18,0 (8)	72,2±14,4** (4)
DT-γ-Э, 1 мкМ	96,0±20,5 (6)	75,9±12,2* (7)
DT-γ-Э, 100 мкМ	92,1±20,1 (8)	71,7±8,4*** (6)
ТПА, 1 мкМ	90,3±33,7 (8)	75,1±11,5** (6)
ТПА, 100 мкМ	96,1±17,1 (8)	74,1±7,6** (7)

Примечание. Концентрация белка синапсом в пробе — 0,5–1 мг/мл. Концентрация 3H-тирозина—1,7 мкМ. 100% соответствует скорости гидроксилирования 1,23 нмоль/мин/мг белка. В скобках—число экспериментов, * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$ по критерию Стьюдента.

Таблица 3

Гидроксилирование тирозина в синапсосах прилежащего ядра: отсутствие влияния пептидов на ингибирующий эффект дофамина в условиях калцевой деполяризации и блокады обратного захвата дофамина

Вариант опыта	Скорость гидроксилирования тирозина в % по отношению к контролю без добавления дофамина	
	без дофамина	дофамин, 3 мкМ
Контроль	100,0±19,4 (8)	69,0±14,0** (6)
DT-γ-Э, 1 мкМ	85,9±18,1 (8)	68,5±32,7* (4)
DT-γ-Э, 100 мкМ	86,9±18,4 (8)	68,0±16,6** (8)
ТПА, 1 мкМ	94,9±23,4 (8)	70,4±5,3*** (8)
ТПА, 100 мкМ	90,1±10,8 (7)	71,2±16,4** (6)

Примечание. Концентрация белка синапсом в пробе — 0,5–1 мг/мл. Концентрация 3H-тирозина—1,8 мкМ. 100% соответствует скорости гидроксилирования 1,181 нмоль/мин/мг белка. В скобках—число экспериментов, * $p < 0,08$ (по критерию Вилкоксона), ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$ (по критерию Стьюдента).

в стриатуме и прилежащем ядре. Развитие каталептического эффекта DT-γ-Э, описанное ранее [6, 7], может быть следствием частичной блокады ДА-ергической передачи в стриатуме, как и в случае применения традиционных нейролептиков, но при участии других механизмов. Основой для этого эффекта является, по-видимому, главным образом угнетение высвобождения ДА из интро-стриатных пресинаптических окончаний, наблюдавшееся при действии DT-γ-Э [30]. Подавление ДА-ергической передачи могло бы, по всей вероятности, усиливаться за счет ингибирования биосинтеза ДА, обусловленного обнаруженным в наших опытах изменением кинетики тирозингидроксилазной реакции. Со-

поставление полученных нейрохимических данных с экстрапирамидными эффектами пептида обнаруживает ряд особенностей. Так, ингибирующее влияние пептида на лимитирующий этап биосинтеза ДА имеет место лишь при низких концентрациях ДТ-γ-Э и исчезает при его высоких концентрациях. ДТ-γ-Э при определенных условиях обладает также активирующим действием на биосинтез медиатора [7]. Обнаруженное в условиях этих опытов отчетливое активирующее действие ДТ-γ-Э на лимитирующий этап биосинтеза ДА, не выявившееся при изучении кинетики гидроксилирования тирозина, может быть объяснено тем, что для проявления этого эффекта необходимо более длительное время воздействия. При этом могут накапливаться активные фрагменты ДТ-γ-Э, образующиеся в процессе инкубации и обладающие иным спектром активности [26]. Все это, по нашему мнению, может служить объяснением слабой выраженности экстрапирамидных эффектов пептида и наличия их лишь в узком интервале доз [7].

Пресинаптическое влияние ДТ-γ-Э на ключевой этап биосинтеза ДА наблюдали и в опытах на синапсосах прилежащего ядра, где в отличие от синапсосом стриатума для достижения эффекта требуется более высокая концентрация пептида. При этом в его действии, вероятно, отсутствует активирующий компонент. Известно, что уменьшение ДА-ергической передачи в прилежащем ядре, как и в стриатуме, обусловлено угнетением под действием ДТ-γ-Э высвобождения медиатора [30]. Полученные данные позволяют предположить, что в этот механизм может вносить свой вклад ингибирующий эффект пептида на гидроксилирование тирозина в синапсосах из этой структуры. Принимая во внимание важную роль мезолимбической и нигро-стриатной систем мозга в развитии антипсихотического эффекта нейролептиков, можно полагать, что именно блокада ДА-ергической передачи в стриатуме и прилежащем ядре, обусловленная пресинаптическим действием ДТ-γ-Э, является основой терапевтического эффекта этого пептида при лечении шизофрении [31].

В наших опытах на синапсосах ТПА не вызывал эффекта ускорения биосинтеза ДА, характерного для действия опиоидов в условиях *in vivo* [8]. Причиной этого, возможно, является нарушение целостности вовлеченных в этот эффект механизмов в процессе выделения синапсом. В высоких концентрациях ТПА угнетал гидроксилирование тирозина в синапсосах стриатума, не вызывая существенных изменений в синапсосах прилежащего ядра.

Таким образом, в результате проведенных исследований удалось продемонстрировать возможность прямого пресинаптического модулирующего эффекта ДТ-γ-Э на процесс гидроксилирования тирозина, участвующего в обеспечении ДА-ергической передачи в двух функционально важных системах мозга—нигро-стриатной и мезолимбической. При этом обнаружены существенные отличия в механизме действия ДТ-γ-Э по сравнению с известными нейролептиками, с одной стороны, и ТПА, с другой.

EFFECT OF DES-TYROSINE- γ -ENDORPHIN AND TETRAPEPTIDE AMIDE ON DOPAMINE BIOSYNTHESIS IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

SHEMANOV A. Yu., KUDRIN V. S., RAYEVSKY K. S.

Institute of Pharmacology, USSR Academy of Medical Sciences,
Moscow

The effect of an endogenous peptide with neuroleptic-like properties Des-Tyr- γ -Endorphin (DTGE) and synthetic opioid tetrapeptide amide (TPA) on the tyrosine hydroxylation has been studied in Wistar rat brain striatum and n. accumbens fraction P_2 synaptosomes. A 10^{-6} M DTGE causes a significant increase in K_m/V ratio for tyrosine hydroxylation in striatal synaptosomes. The decrease of reaction rate was observed at low tyrosine concentrations. Higher DTGE concentration appeared to be less effective. Only 10^{-4} M TPA produced similar alterations in kinetic constants. A 10^{-4} M DTGE changed the tyrosine hydroxylation kinetics in n. accumbens' synaptosomes in the same manner. In this case TPA failed to exert any effect. Both DTGE and DA, the former at low substrate concentration, inhibited the tyrosine hydroxylation in striatal synaptosomes. No alterations of the inhibitory effect of DA on tyrosine hydroxylation was observed in the presence of DTGE; at the same time there was no summation of the inhibitory effects of DTGE and DA. In experiments with 30 mM potassium-induced depolarization of synaptosomes and blockade of DA uptake both DTGE and DA failed to alter the tyrosine hydroxylation velocity and the inhibitory effect of DA on this process in striatum and n. accumbens' synaptosomes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арушанян Э. Б.—В кн.: Фармакологическое и физиологическое изучение функций хвостатого ядра, с. 7—28, Чита, 1981.
2. Олзи F., Cross A. J., Cross T. J., Longder A., Foulter M., Riley G. J. *Lancet* 2, 223—226, 1978.
3. Расеский К. С., Минеева М. Ф., Кудрин В. С.—В кн.: Катехоламинергические нейроны, с. 232—245, М., Наука, 1979.
4. Минеева М. Ф.—В кн.: Нейрохимические основы психотропного эффекта, с. 53—65, М., НИИФ АМН СССР, 1982.
5. McMillen B. A., German D. C., Shore P. A. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 3015—3050, 1980.
6. De Wied D., Kovacs G. L., Bohus B., Van Ree J. M., Greven H. M. *Eur. J. Pharmacol.*, 49, 427—436, 1978.
7. Раевский К. С., Шеманов А. Ю., Кудрин В. С. *Фармакология и токсикология*, 5, 5—8, 1982.
8. Biggio G., Casu M., Corda M. G., Di Bello C., Gessa G. L. *Science*, 200, 552—554, 1978.
9. Adler M. *Life Sci.*, 26, 497—510, 1980.
10. Verhoef J., Wiegant V. M., De Wied D. *Brain Res.*, 213, 454—460, 1982

11. Закусов В. В., Булаев В. М., Чиченков О. Н., Коробов Н. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., 89, 2, 171—173, 1981.
12. Glowinski J., Iversen L. L. J. Neurochem., 13, 655—669, 1966.
13. Hearn A. S., Cuellar A. C., Miller R. J. J. Neurochem., 22, 265—270, 1974.
14. Gray E. G., Whittaker V. P. J. Anatomy, 96, 79—87, 1962.
15. Kuczenski R., Segal D. C. J. Neurochem., 22, 1039—1044, 1974.
16. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., 193, 265—275, 1951.
17. Negutsu T., Levitt M., Udenfriend S. Analyt. Biochem., 9, 122—126, 1964.
18. Bray G. A. Analyt. Biochem., 1, 279—285, 1960.
19. Корнш-Бойден Э. Основы ферментативной кинетики. М., Мир, 1979.
20. Cerrito F., Raiteri M. Eur. J. Pharmacol., 68, 465—470, 1980.
21. Минеева М. Ф., Тюмлер Д., Кузнецова Е. А., Васильев А. Е., Развский К. С. Докл. АН СССР, 258, 2, 501—504, 1981.
22. Серра Дж., Арсиглас А., Джесса Дж.—В кн.: Нейрохимические основы психотропного эффекта, с. 39—45, М., НИИФ АМН СССР, 1982.
23. Christiansen J., Squires R. F. J. Pharm. Pharmacol., 26, 742—743, 1974.
24. Hetey L., Kudrin V. S., Schemanov A. J., Rayevsky K. S., Oelssner W.—In: Kurzeferate (Vorträge und Poster) der 4. Jahrestagung der Gesellschaften für experimentelle Medizin und Neurowissenschaften der DDR, s. 22, Dresden, 1982.
25. Van Ree J. M., Witter A., Leysen J. E. Eur. J. Pharmacol., 52, 411—413, 1978.
26. Schoemaker H., Davis Th., Pedigo N. W., Chen A., Berens E. S., Ragan P., Ling N. C., Yamamura H. I. Eur. J. Pharmacol., 81, 459—468, 1982.
27. De Langen C. D. J., Mulder A. H. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 308, 31—39, 1979.
28. Закусов В. В., Минеева-Вялых М. Ф. Бюл. эксперим. биол. и мед., 9, 1071—1074, 1976.
29. Минеева-Вялых М. Ф., Луценко В. К., Кудрин В. С., Сахарова О. П. Бюл. эксперим. биол. и мед., 85, 5, 543—545, 1977.
30. Schoemaker H., Nickolsen V. J. Life Sci., 27, 1371—1376, 1980.
31. Verhoeven W. M. A., Van Praag H. M., Van Ree J. M., De Wied D. Arch. gen. Psychiatry, 36, 294—298, 1979.

Поступила 19. V 1983

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» ПРЕДЛАГАЕТ:

М О З Г

Сборник статей
Перевод с английского

1984, 20 л.
Цена 1 р. 70 к.

Специальный выпуск журнала «Scientific American», в котором приняли участие такие известные ученые, как Ф. Крик, Д. Хьюбел, Т. Визель и другие.

Содержание. Как работает мозг. Нейрон. Малые системы нейронов. Организация мозга. Развитие мозга. Химия мозга. Центральные механизмы зрения. Механизмы головного мозга, управляющие движением. Специализация человеческого мозга. Заболевания человеческого мозга. Мысли о мозге.

Книга предназначена для биологов всех специальностей, врачей, химиков, физиков, кибернетиков, а также студентов и аспирантов.