



НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ СТАРЕНИИ

БУРЧИНСКИЙ С. Г.

НИИ геронтологии АМН СССР, Киев

Рассмотрены возрастные изменения дофаминовых рецепторов и основные механизмы их нейрохимической регуляции. Особое внимание уделено применению теории множественности дофаминовых рецепторов с целью анализа некоторых молекулярных механизмов нарушений нейромедиаторных процессов при старении и выяснению роли рецепторного звена в их происхождении.

Среди разделов современной геронтологии, наиболее интенсивно развивающихся за последние годы, важное место занимает нейробиология старения, ключевым вопросом которой является выяснение роли возрастных изменений НС в старении организма и анализ молекулярных, структурных и функциональных механизмов, ответственных за нарушение ее деятельности [1].

Изучение нейромедиаторных процессов в старости помогает понять основные закономерности старения ЦНС.

Однако до недавних пор нейромедиаторные процессы в ЦНС исследовали преимущественно на пресинаптическом уровне, в основном, уделяли внимание закономерности биосинтеза и выделения нейромедиаторов и анализу активности основных ферментов медиаторного обмена. В то же время такое важнейшее звено, как постсинаптический рецепторный аппарат, изучено недостаточно. Изменениям рецепторных структур в последнее время придается важное значение как фактору старения ЦНС [2, 3].

Регуляция нейромедиаторных рецептор-эффекторных реакций играет важнейшую роль в онтогенезе и развитии адапционно-компенсаторных реакций в ЦНС и особенно в процессах синаптической модуляции. Механизмы, ответственные за развитие рецепторных изменений, включают в себя изменение количества и средства функционально активных рецепторов, активность аденилатциклазы (АЦ), а также систему пресинаптических ауторецепторов [4].

Система дофаминергической нейромедиации страдает при старении в первую очередь [5]. Поскольку общеизвестна роль дофамина (ДА) как нейромедиатора во многих областях головного мозга—коре, подкорковых ядрах, системе гипоталамус—гипофиз, то естественно предположить особую роль медиаторных нарушений в дисфункции этих отделов ЦНС при старении.

В настоящее время установлен факт снижения активности при старении дофаминсинтезирующих ферментов—тирозингидроксилазы и дофаминдекарбоксилазы в различных структурах головного мозга [6, 7]. Параллельно с этим возрастает активность ферментов метаболизма катехоламинов—МАО и катехол-0-метилтрансферазы [8], а также ослабевают процессы обратного захвата медиатора [9]. Все это неоспоримо свидетельствует об ослаблении регуляторной роли ДА в ЦНС при старении. Однако истинный прогресс в изучении ДА-ергической нейромедиации стал возможен только благодаря открытию специфических рецепторов ДА в ЦНС.

Первые биохимические модели рецепторов ДА были тесно связаны с системой ДА-зависимой АЦ [10], так как в гомогенатах различных отделов головного мозга, богатых ДА, он избирательно, в отличие от изопротеренола, стимулировал синтез сАМР. Этот эффект конкурентно блокировался нейролептиками, что позволило четко локализовать основную точку приложения их действия среди катехоламиновых рецепторов [11]. В основе фармакологических и нейробиохимических эффектов нейролептиков лежит, по-видимому, общий механизм—конкурентное взаимодействие с медиатором на уровне специфических рецепторов [12].

Однако многие факты заставили серьезно пересмотреть точку зрения о едином рецепторе ДА, что нашло свое отражение и в геронтологических исследованиях. Теория, согласно которой как агонисты, так и антагонисты ДА действуют на одни и те же рецепторные участки, находящиеся в различных конформационных состояниях и имеющие различную структуру в зависимости от природы агента [13], не в состоянии объяснить все имеющиеся на сегодняшний день данные. Убедительные свидетельства в пользу теории множественности рецепторов ДА, впервые сформулированной Keibian и Calne [14], получены как при анализе поведенческих реакций при применении агонистов и антагонистов ДА, так и при изучении регуляции активности ДА-зависимой АЦ, и особенно при прямом изучении рецепторов ДА с помощью радиолигандного метода.

Еще в 1973 г. Klawans [15] показал, что развитие дискинезий как осложнения при применении нейролептиков не связано с параллельным наличием или отсутствием паркинсонизма, и предположил существование двух типов рецепторов ДА, функционально не зависящих друг от друга. Это подтвердилось в опытах с использованием ряда классических и «атипичных» нейролептиков при обстоятельном анализе различных форм поведения у животных [16]. Также было установлено отсутствие прямой корреляции между способностью различных нейролептиков уг-

нетать активность АЦ и их фармакологическим эффектом [17]. Способность нейролептиков блокировать ДА-зависимую АЦ и их клиническая эффективность коррелируют для фенотиазиновых производных, но не для бутирофенонов. Клиническая же эффективность этих нейролептиков достаточно близка, что подтверждает их действие на различные рецепторы ДА [18]. Мощный агонист рецепторов ДА—апоморфин весьма незначительно активирует АЦ, а сам ДА стимулирует ее только в достаточно больших концентрациях [16]. Отсутствие корреляции между физиологическими эффектами ДА-ергических веществ и их влиянием на АЦ позволяет утверждать, что уровень активности последней не отражает фармакологическую эффективность агонистов ДА, следовательно, его рецепторы, связанные с АЦ, должны быть отличны от участков связывания ДА, апоморфина и нейролептиков.

И, наконец, наиболее убедительные данные о наличии различных типов рецепторов ДА получены при анализе высокоаффинного связывания с использованием радиолигандного метода. В частности, обнаружены высокий уровень корреляции между способностью нейролептиков ингибировать связывание производного бутирофенона—³H-галоперидола и их фармакологической активностью и отсутствие связи между данной активностью и степенью ингибирования связывания ³H-ДА [19, 20]. Данная закономерность свидетельствует о различиях в рецепторном связывании агонистов, не сводимых к конформационным взаимоотношениям в системе агонист—рецептор, а указывающих на существование, по крайней мере, двух типов рецепторов ДА [21]. Согласно Keblavian, Calne [14], выделяются рецепторы ДА₁ (связанные с АЦ) и рецепторы ДА₂ (не связанные с АЦ). Рецепторы ДА₁ активируются микромолярными концентрациями ДА и блокируются такими же концентрациями нейролептиков. Рецепторы ДА₂ стимулируются также микромолярными концентрациями ДА, но блокируются пикомолярными концентрациями нейролептиков [18]. В то же время физиологическое значение каждого из выделенных типов рецепторов ДА остается неясным, хотя и в этом вопросе намечился некоторый прогресс благодаря выяснению распределения рецепторов ДА₁ и ДА₂ в различных областях ЦНС. В частности, факт отсутствия корреляции между блокадой активности АЦ нейролептиками и их фармакологическими свойствами можно объяснить, согласно Арушаняну [22], различной чувствительностью к нейролептикам разных отделов мозга. Путем применения радиолигандного метода найдено, что в гипоталамусе преобладают рецепторы ДА₁, а в стриатуме—рецепторы ДА₂ [23]. Система топографически близких, но биохимически и фармакологически различных рецепторов ДА свидетельствует о наличии сложной комплексной системы их регуляции.

Детальное изучение рецепторов ДА₁ и ДА₂ помогло выявить специфические лиганды к каждому из них, что, по существу, позволило целенаправленно изучать регуляторные аспекты взаимодействия различных веществ, влияющих на ДА-ергическую нейромедиацию, и фактически ознаменовало начало изучения рецепторных изменений в возраст-

ном аспекте. Для рецепторов DA_1 таким лигандом является 3H -дис-флу-пентиксол [24], для рецепторов DA_2 — 3H -сульпирид [25] и 3H -спирерон [26], для рецепторов DA_1 и DA_2 — 3H -спироперидол [27]. Основными критериями специфичности взаимодействия того или иного лиганда с рецепторами являются стереоспецифичность и эффективная концентрация, близкая к наномолярной [28].

Переходя непосредственно к характеристике возрастных изменений рецепторов DA как важнейшему звену нарушения DA -ергической медиации при старении, следует отметить, что вышеприведенный краткий анализ современных представлений о системе рецепторов DA представлялся необходимым по той причине, что приложение теории множественности рецепторов DA к процессам старения в ЦНС позволяет объяснить некоторые принципиальные вопросы, связанные с возрастными особенностями нейромедиаторного обмена.

Как основную особенность возрастных нарушений нейромедиаторных процессов следует отметить их гетерогенность [29]. При старении значительно страдает катехоламинергическая нейромедиация, и особенно DA -ергическая [29]. Выявление механизмов возникновения нарушений DA -ергической нейромедиаторной системы, особенностей ее регуляции и адаптационных возможностей при старении, изучение рецепторов DA и их функционирование в старом организме представляют существенный интерес.

Исследования по этому вопросу проводятся в двух направлениях: 1) изучение механизмов связывания различных лигандов рецепторами DA у интактных животных разных возрастных групп и определение базальной активности АЦ; 2) изучение регуляторно-адаптационных механизмов изменений данных рецепторов и активности АЦ под влиянием различных фармакологических агентов—агонистов либо антагонистов DA , причем последнее направление является наиболее перспективным.

Чаще других в качестве маркера рецепторов DA применяется 3H -спироперидол—нейролептик из группы бутирофенонов. При старении показано уменьшение его связывания рецепторами DA в стриатуме, черной субстанции, гипоталамусе и коре головного мозга, причем на основании анализа данных по Скэтчарду большинством исследователей установлено, что этот процесс связан с уменьшением количества рецепторов без изменения их сродства [30—33], хотя имеются и данные о преимущественном снижении сродства рецепторов DA к спироперидолу и галоперидолу в стриатуме и обонятельном бугорке [34, 35]. Однако спироперидол (как и галоперидол) не является идеальным средством для анализа специфических изменений рецепторов DA , поскольку, как было упомянуто выше, он связывается как с рецепторами DA_1 , так и с DA_2 . Помимо этого, спироперидол во всех отделах мозга, кроме стриатума, связывается также и с серотониновыми рецепторами [36]. На основании полученных данных Thal и соавт. [32] делают вывод о снижении мест связывания серотонина в коре с возрастом, учитывая преимущественное сродство данного лиганда к участкам связывания серотонина в коре го-

лового мозга. Однако в стриатуме спироперидол блокирует только рецепторы ДА, что позволяет при его использовании признать достаточно убедительными только данные, полученные при изучении этого отдела головного мозга.

Большой интерес представляют исследования с использованием специфических блокаторов, в частности рецепторов ДА₂—спиперона. Misra и соавт. [37] отметили уменьшение связывания ³H-спиперона в стриатуме при старении за счет уменьшения количества участков связывания, но не сродства, что подтверждает данные большинства исследователей, полученные при использовании спироперидола, и свидетельствует о нарушении рецепторного связывания рецепторами ДА₂ в стриатуме—области ЦНС, где они являются преобладающими и, следовательно, во многом определяющими активность ДА-ергической медиации в этом регионе.

С целью характеристики специфичности изменений рецепторов ДА₁ при старении чаще других используют не антагонисты, а агонист медиации ДА—³H-АДТН (2-амино-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин гидрохлорид)—избирательный агонист рецепторов ДА₁ [38]. Исследованиями с использованием данного агента показано выраженное снижение связывания АДТН в ЦНС при старении, причем значительно больше, чем спироперидола [2, 31, 32] за счет снижения количества участков связывания. По мнению Severson, Finch [31], объяснить различие в нарушении связывания АДТН и спироперидола в стриатуме при старении можно тем, что АДТН связывается в отличие от спироперидола не только пост-, но и пресинаптическими рецепторами, количество которых при старении также уменьшается, что определяет преимущественное ослабление связывания АДТН. В то же время Fuxe и соавт. [39] показали, что именно в стриатуме в отличие от других областей мозга АДТН связывается исключительно постсинаптическими рецепторами, и, следовательно, различие в связывании АДТН и спироперидола в старости может объясняться только наличием двух типов постсинаптических рецепторов ДА, по-разному связывающих эти агенты. Таким образом, геронтологические исследования внесли свой вклад в пользу теории множественности рецепторов ДА. Обнаруженные факты убедительно свидетельствуют о преимущественном поражении при старении рецепторов ДА₁, связанных с АЦ.

Из приведенных данных следует очень важный в геронтологическом аспекте вывод, а именно: неоднозначные изменения рецепторов ДА₁ и ДА₂ в пределах одной анатомической области мозга могут быть ответственны за различные функциональные изменения в ЦНС при старении. В этом плане представляются весьма перспективными исследования с использованием различных ДА-ергических веществ и, в первую очередь, специфических лигандов для рецепторов ДА₁ в изучении медиации в гипоталамусе, где преобладают эти рецепторы. Не исключена возможность, что разнонаправленные изменения в деятельности различных центров гипоталамуса при старении [40] в какой-то мере могут

быть обусловлены дисбалансом в активности рецепторов DA_1 и DA_2 , причем преимущественное ослабление функции рецепторов DA_1 , очевидно, играет более существенную роль.

Что касается молекулярных механизмов, лежащих в основе описанных выше изменений, то они требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас известно, что важным фактором рецепторных изменений в старости является повышение плотности липидного слоя мембран нейронов [41]. Изменение мембранной микровязкости приводит из-за замедления реакции рецептора с каталитической субъединицей АЦ к повышению чувствительности рецепторного белка к ферментативному расщеплению, уменьшению резервного пула рецепторов и, как следствие, к снижению их количества и адаптационно-компенсаторных возможностей.

Тесно связаны с упомянутыми исследованиями и работы по изучению базальной активности DA -зависимой АЦ при старении. Отмечено снижение ее активности с возрастом у различных видов экспериментальных животных в разных отделах мозга [33, 42], хотя имеются и данные об отсутствии возрастных изменений ее базальной активности [43]. Различные результаты, полученные исследователями, вероятно, объясняются тем, что данный показатель прогрессивно снижается у крыс в возрасте от 2 до 12 месяцев, а затем почти не изменяется [44]. И, следовательно, многое зависит от возраста крыс, использованных в эксперименте, то есть разница в активности DA -зависимой АЦ у 3- и 24-месячных крыс будет значительно больше, чем у 8- и 24-месячных животных. Однако исследования активности DA -зависимой АЦ представляют интерес, главным образом, при различных фармакологических воздействиях, позволяющих, используя нейрохимические подходы, подробно оценить степень сохранности ее функциональных возможностей при старении.

Суммируя изложенное о возрастных изменениях рецепторов DA , необходимо отметить следующее: 1) при старении происходит уменьшение рецепторного связывания как DA_1 , так и DA_2 типов рецепторов, очевидно, за счет уменьшения их количества без существенных изменений сродства; 2) рецепторы DA , связанные с АЦ (DA_1), претерпевают с возрастом большие изменения, чем рецепторы DA_2 .

Наиболее перспективным путем изучения рецепторов DA при старении, получившим развитие в последнее время, является метод направленного стимулирования или угнетения медиации в данной нейромедиаторной системе. Он интересен тем, что позволяет определить возрастные изменения пластичности и адаптационных свойств рецепторов, что, в свою очередь, тесно связано с общими адаптационно-компенсаторными реакциями в ЦНС при старении, являясь своего рода их индикатором, учитывая высокую степень чувствительности рецепторного аппарата даже к незначительным нарушениям нейромедиации в ЦНС [45]. С этой целью используют либо химическую денервацию DA -ергических нейронов введением 6-гидроксиадофаминна (6-ОН- DA)—блокатора сни-

теза ДА, либо фармакологическую денервацию, вызываемую блокадой дофаминовой медиации с помощью хронического введения нейролептиков. При этом происходит функциональная перестройка деятельности нейромедиаторных систем мозга, отражающая их адаптационные пластические изменения [46]. В нейробиологии и фармакологии общепринята концепция о развитии суб- или гиперчувствительности рецепторов при их длительной активации агонистами или блокаде антагонистами [47]. При длительном воздействии нейролептики вызывают развитие гиперчувствительности и, следовательно, повышение специфического рецепторного связывания, что может служить показателем адаптационно-компенсаторных возможностей рецепторов ДА. Чаще других с этой целью в возрастных исследованиях применяют нейролептики флуфеназина (из группы фенотиазинов) и галоперидол. Использование флуфеназина с этой целью представляется особенно перспективным, так как он при длительном применении не вызывает развития толерантности, и, следовательно, картина рецепторных изменений при этом не маскируется изменениями пресинаптического звена нейромедиации [48].

При хроническом применении флуфеназина показано развитие гиперчувствительности постсинаптических рецепторов ДА, определяемое при повышении специфического связывания ^3H -спиперона—селективного блокатора рецепторов ДА₂, как у молодых, так и у старых крыс, однако менее выраженное у старых животных [45, 49]. У молодых крыс отмечается значительное увеличение мест связывания с низким сродством, в то время как у старых животных оно незначительно, хотя сродство к рецепторам не меняется. Поскольку увеличение числа рецепторных участков с низким сродством является первичной и основной адаптационной реакцией на блокаду медиации, то в старости этот первичный ответ оказывается сниженным, по крайней мере, для рецепторов ДА₂. В то же время при однократном применении галоперидола в отличие от хронического эксперимента возрастных изменений последующего рецепторного связывания у старых животных не отмечается [50]. Sevenson и соавт. [50] высказывают мнение о том, что при однократном введении галоперидол блокирует преимущественно пресинаптические рецепторы ДА, а при хроническом—постсинаптические, и, следовательно, функция первых при старении не изменяется, а последних снижена, что еще раз подчеркивает гетерогенность возрастных изменений рецепторов даже в пределах одной нейромедиаторной системы.

Представляет несомненный интерес попытка анализа сравнительной эффективности действия на рецепторы агонистов и антагонистов ДА в возрастном аспекте, проведенная Randall и соавт. [51]. Подтверждая упомянутые выше исследования о значительно сниженной в старости реакции гиперчувствительности рецепторов ДА в ответ на длительное введение нейролептиков, в частности галоперидола, авторы в то же время убедительно показывают сохранность полноценной реакции развития гипочувствительности в ответ на хроническое применение агониста ДА—бромокриптина у старых животных. Так как бромокриптин дей-

стствует преимущественно на рецепторы ДА₂ [52], то, очевидно, их адаптационные свойства и реакция на применение агонистов сохранены при старении. Аналогичные данные получены и для β-адренорецепторов [53]. Итак, в старости ослаблены только рецепторные реакции, требующие для своего развития напряжения биосинтетических процессов, а именно—реакций гиперчувствительности, связанных с биосинтезом значительного количества новых рецепторных структур. В то же время сохранность полноценного ответа на воздействие ДА-миметиков позволяет обоснованно подходить к попыткам стимуляции ДА-ергической нейромедиации, ослабленной в старости, и открывает определенные перспективы в этих исследованиях.

Метод изучения рецепторных реакций при воздействии различными химическими агентами позволяет ответить и на вопрос, в какой степени преимущественное поражение рецепторов ДА₁, выявленное у интактных животных в старости, связано с поражением рецепторов как таковых, а в какой степени—с нарушением функции ДА-зависимой АЦ. С этой целью используется метод химической денервации введенным 6-гидроксидофамном (6-ОН-ДА)—блокатором синтеза ДА, позволяющий с помощью пресинаптического воздействия влиять на постсинаптический рецепторный аппарат, не затрагивая его непосредственно. Как упоминалось выше, естественным следствием блокады медиации, в том числе и при воздействии 6-ОН-ДА, является развитие гиперчувствительности постсинаптических рецепторов. Если базальная активность АЦ при старении, как указывалось выше, снижается, то при развитии гиперчувствительности рецепторов ДА после введения 6-ОН-ДА в старости сохраняется способность ДА-зависимой АЦ к нормальной компенсаторной реакции [2, 42]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в старости при вызванном ослаблении ДА-ергической медиации и замедленной адаптационная реакция АЦ. Это доказывает как ее полноценные регуляторные возможности при ослаблении медиации, так и то, что резко сниженное связывание рецепторами ДА₁ при старении зависит преимущественно от нарушений физико-химических свойств рецепторного белка и/или микровязкости мембраны. Но в то же время при стимуляции АЦ агонистами—ДА и апоморфином ее чувствительность у старых крыс снижена [43, 54], то есть ослаблена чувствительность фермента при прямом стимулирующем воздействии, что соответствует сниженной биосинтетической функции для всего рецептор-эффекторного комплекса, очевидно, имеющей место в старом организме. Это позволяет предположить, что при старении, по крайней мере, для ДА-зависимой АЦ, ослабление реакции на природный медиатор ДА и его агонисты в сочетании с сохранностью реакции на применение антагонистов, то есть реакции, противоположной изменению рецепторов при старении, может играть определенную роль в нарушении деятельности всей ДА-ергической системы нейромедиации. В то же время необходимо учитывать принципиально разные механизмы, регулирующие чувствительность АЦ, ко-

личество и свойства рецепторов. Изучение АЦ ни в какой мере не может заменить прямого радиолигандного анализа изменения рецепторов ДА₁ при старении. Отсутствие подобных исследований не позволяет окончательно прояснить данную проблему.

Возрастные изменения рецепторов ДА проявляются по-разному не только у различных их типов, но и в различных отделах НС. Особый интерес в этой связи представляют ДА-ергические нейроны сетчатки, используемые для сравнения с нейронами ЦНС. Эти нейроны интересны тем, что при старении рецепторное связывание в них, определяемое путем применения ³H-спироперидола, не только не ослабляется [32], но даже повышается по сравнению с молодыми животными за счет увеличения мест связывания без изменения сродства [55]. В сетчатке найдены как рецепторы ДА₁, так и ДА₂. При стимуляции дофамином АЦ в сетчатке чувствительность фермента у старых крыс также повышается по сравнению с молодыми животными [43, 54]. Объяснение данного факта вплотную приводит к ключевому вопросу изучения ДА-ергической нейромедиации при старении: какие изменения—пре- либо постсинаптические являются первичными в этой нейромедиаторной системе.

Возрастные изменения рецепторов сетчатки полностью согласуются с гипотезой о первичности пресинаптических нарушений. Следствием ослабления процессов биосинтеза и высвобождения ДА являются и повышение чувствительности рецепторов как нормальная реакция на снижение концентрации медиатора в синаптической щели и адекватный ответ со стороны аденлатциклазной системы.

В ЦНС же наблюдается иная, более сложная картина. С возрастом в большинстве областей головного мозга уровень катехоламинов и, в частности ДА, изменяется незначительно, уменьшаясь преимущественно в стриатуме [3]. В старости также не изменяются процессы накопления и высвобождения ДА как в норме, так и при стимуляции фенамином [56]. Снижение специфического рецепторного связывания и активности АЦ также не является нормальной реакцией на ослабление медиации в ДА-ергической системе.

Следовательно, первичным и ведущим фактором нарушений системы ДА-ергической нейромедиации в ЦНС при старении являются постсинаптические рецепторные изменения [2, 3, 56]. Следует также добавить, что механизмы регуляции рецепторного связывания являются более сложными и многообразными, чем регуляция пресинаптического звена, где основную роль играют преимущественно ферменты биосинтеза нейромедиаторов. В то же время регуляторно-адаптационные рецепторные механизмы включают в себя изменения числа рецепторов и их сродства, динамику базальной и стимулируемой АЦ, взаимодействие пре- и постсинаптических рецепторов. Если ослабление биосинтеза нейромедиаторов может быть в достаточной степени компенсировано пластическими свойствами рецепторов и нейронов сетчатки, то первичные нарушения рецепторного аппарата в ЦНС не могут быть компенсированы даже

при нормальной активности биосинтеза медиатора, который при старении также ослаблен. Эти процессы приводят к развитию различных патологических сдвигов в старости и являются одной из причин старения ЦНС.

NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF REGULATION OF THE DOPAMINE RECEPTORS SYSTEM ON AGING

BURCHINSKY S. G.

Institute of Gerontology, USSR Academy of Medical Sciences, Kiev

Age-dependent changes of dopamine receptors and basic mechanisms of their neurochemical regulation have been reviewed. When analysing molecular mechanisms responsible for disturbances in neurotransmitter metabolism on aging as well as elucidation of the involvement of dopamine receptors in their genesis, special attention is paid to the theory of multiplicity of dopamine receptors.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Frolkis V. V. *Experientia*, 37, 1043-1046, 1981.
2. Hirschhorn I. D., Makman M. H., Sharpless N. S. *Brain Res.*, 234, 357-368, 1982.
3. Osterburg H. H., Donahue H. G., Severson J. A., Finch C. E. *Brain Res.*, 224, 337-352, 1981.
4. Olsen R. W., Reisine T. D., Yamamura H. L. *Life Sciences*, 27, 801-808, 1980.
5. Gotteries C. G.—In: XII Intern. congr. gerontol., Gamburg, 1. 26, 1981.
6. Анисимов В. И. Успехи физиол. наук, 10, 1, 54-76, 1979.
7. Pradhan S. *Life Sci.*, 26, 1643-1656, 1980.
8. Robinson D. S. *Federat. Proc.*, 34, 103-107, 1975.
9. Jones V., Finch C. E. *Brain Res.*, 91, 197-215, 1975.
10. Kehabian J. W., Greengard R. *Science*, 174, 1346-1349, 1971.
11. Carlsson A., Lindquist M. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 20, 110-114, 1963.
12. Раевский К. С. *Вестн. Акад. мед. наук СССР*, 5, 64-69, 1982.
13. Leysen G. E., Gommeren W. J. *Neurochem.*, 36, 201-219, 1981.
14. Kehabian J. W., Calne E. B. *Nature*, 277, 93-96, 1979.
15. Klawans H. L. *The pharmacology of extrapyramidal movement disorder*. Karger, Basel, 1973.
16. Costall B., Naylor R. J. *Life Sci.*, 28, 215-219, 1981.
17. Laduron P. J. *Pharm. Pharmacol.*, 28, 250-251, 1976.
18. Seeman P. H. *Pharmacol. Rev.*, 32, 229-313, 1980.
19. Creese I., Burt D. R., Snyder S. H. *Handbook of Psychopharmacology*, 10, 37-89, 1978.
20. Seeman P., Tedesco J. L., Lee T. *Federat. Proc.*, 37, 130-136, 1978.
21. Richelson E.—In: *Neuropharmacology of CNS and behavioral disorders* (Richelson E., ed.), N. Y., p. 123-147. Academic Press, 1981.
22. Арушанян Э. Б. *Фармакология и токсикология*, 45, 5, 118-126, 1982.
23. Leibowitz S. F., Jhanwar-Unigal M., Dvorkin E., Makman M. H. *Brain Res.*, 233, 97-114, 1982.
24. Hyttel J. *Psychopharmacology*, 67, 107-112, 1980.
25. Woodruff G., Freedman S., Poat G. J. *Pharm. Pharmacol.*, 32, 802-803, 1980.
26. Madras B. K., Davis A., Chan B., Seeman P. *Progr. Neuro-psychopharmacol.*, 5, 543-548, 1981.

27. Marchais D., Burchaert I. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 1331—1337, 1980.
28. Seeman P., Wong M., Tedesco J. *Soc. Neurosciences Abstr.*, 1, 407, 1975.
29. Samorajski T. J. *Amer. Geriatr. Soc.*, 25, 337—348, 1977.
30. Joseph J. A., Berger R. E., Engel B. T., Roth G. S. *J. Gerontol.*, 33, 643—649, 1978.
31. Severson J. A., Finch C. E. *Brain Res.*, 192, 147—162, 1980.
32. Thal L. J., Horowitz S. G., Dvorkin B., Makman M. H. *Brain Res.*, 192, 185—194, 1980.
33. Memo M., Lucchi L., Spano P., Trabucchi M. *Brain Res.*, 202, 486—492, 1980.
34. Govoni S., Spano P., Trabucchi M. *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 448—449, 1978.
35. Govoni S., Memo M., Saiani L., Spano P., Trabucchi M. *Mechanisms Aging, Develop.*, 12, 39—46, 1980.
36. Creese I., Snyder S. H. *Eur. J. Pharmacol.*, 49, 201—202, 1978.
37. Misra C. H., Shelat S., Smith R. C. *Life Sci.*, 27, 521—526, 1980.
38. Woodruff G. *Trends Pharmacol. Sci.*, 3, 59—61, 1982.
39. Fuxe K., Hall H., Kohler C. *Eur. J. Pharmacol.*, 58, 515—517, 1979.
40. Frolkis V. V., Bezrukov V. V. *Aging of the central nervous system*, Karger, Basel, 1979.
41. Samuel D. *Gerontologist*, 22, 5, 51—52, 1982.
42. Joseph J. A., Filburn C. R., Roth G. S. *Life Sci.*, 29, 575—584, 1981.
43. Makman M. H., Ahn H. S., Thal L. J., Sharpless N. S., Dvorkin B., Horowitz S. G., Rosenfeld M. *Brain Res.*, 192, 177—183, 1980.
44. Cubellis J. E., Joseph J. A. *Life Sci.*, 28, 1215—1218, 1981.
45. Misra C. H., Shelat H., Smith R. C. *Eur. J. Pharmacol.*, 76, 317—324, 1981.
46. Алликметс Л. X., Жарковский А. M.—В кн.: *Нейрохимические основы психотропного эффекта* (под ред. А. В. Вальмана), с. 46—52, М., 1982.
47. Вальман А. В. *Вестн. АМН СССР*, 1, 3—8, 1982.
48. Vasopoulos N. G., Bustos G., Redmond E., Roth R. H. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 221, 22—28, 1982.
49. Misra C. H., Smith R. C. *Commun. Psychopharmacol.*, 4, 411—415, 1980.
50. Severson J. A., Osterburg H. H., Finch C. E. *Neurobiol. Aging*, 2, 193—197, 1981.
51. Randall P. A., Severson J. A., Finch C. E. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 219, 695—700, 1981.
52. Beart P. M. *Trends Pharmacol. Sci.*, 3, 100—102, 1982.
53. Greenberg L. H., Weiss B. J. *Pharmacol. and Exp. Ther.*, 211, 309—316, 1979.
54. Govoni S., Loddo P., Spano P., Trabucchi M. *Brain Res.*, 138, 565—570, 1977.
55. Riccardi F., Coxelli V., Spano P., Govoni S., Trabucchi M. *Neurobiol. Aging*, 2, 229—231, 1981.
56. Thompson J. M., Whitaker G. R., Joseph J. A. *Brain Res.*, 224, 436—440, 1981.

Поступила 25. I 1984