



УДК 547.952:547.963.3:591.481.1

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ОКСИПИРИДИНА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ СНА У КРЫС

СОКОЛОВА Н. Е., ТАРАНОВА Н. П., *ВОРОНИНА Т. А.,
*НЕРОБКОВА Л. Н., *МАРКИНА Н. В.

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград
*Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР, Москва

Цитофотометрическим исследованием на уровне отдельных нейронов и глиоцитов установлено, что вещество с антистрессорными свойствами 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (З-ОП) вызывает изменение метаболизма белка и РНК ядер ствола, причем характер этих изменений оказался различным у интактных крыс и лишенных ПФС в течение 24 ч. У интактных крыс в дорзальном ядре шва (ДЯШ) препарат приводил к снижению количества только РНК в нейронах и глиоцитах, а в синем пятне (СП) — к снижению количества как РНК, так и белков. Эффект этого препарата в условиях депривации ПФС был другим: в ДЯШ накапливался избыток белков, а в СП содержание белка сохранялось на уровне контроля. Нейрофизиологические, поведенческие и электрофизиологические исследования, проведенные одновременно с нейрохимическими, свидетельствуют о том, что препарат не оказывает заметного влияния на интактных крыс, но нормализует сдвиги функционального состояния ЦНС, вызванные лишением ПФС. Предполагается, что в основе благоприятных эффектов З-ОП может лежать его регулирующее действие на биосинтез белков в нейронах и глиоцитах ядер ствола головного мозга.

Многостороннее влияние нарушений сна на процессы, лежащие в основе функциональной активности ЦНС, проявляется в изменении взаимосвязанных нейрохимических, поведенческих и электрофизиологических показателей [1]. Ранее было показано, что при экспериментальном нарушении сна у крыс происходят изменения нерастворимых белков, сходные с денатурационными, в клетках некоторых ядер ствола и во фракции синапсом [2], а также конформационные изменения структуры синаптических мембран [3]. Выявлены и другие нейрохимические изменения при лишении крыс парадоксальной фазы сна (ПФС), специфические лишь для определенных отделов головного мозга, в частности, нарушения метаболизма белков и нуклеиновых кислот [4] и серотонина [5] в серотонинергическом ДЯШ и норадренергическом—СП, участвующих в организации процесса сна. Задача поддержания работоспособности людей в экстремальных условиях требует выяснения механизмов нарушений сна и поиска средств их коррекции.

ремальных условиях, в частности, в условиях вынужденного длительного бодрствования, настоятельно требует целенаправленного поиска средств коррекции этих нарушений. Среди средств, нормализующих нейрофизиологические нарушения, в последнее время привлекает внимание производное 3-окситиридина: 3-ОП. Учитывая тот факт, что это соединение обладает спектром свойств, повышающих резистентность организма к экстремальным воздействиям, таким, как стресс, гипоксия, лишение ПФС и способностью устранять некоторые проявления неврологических нарушений (в том числе амнезию), вызванных лишением ПФС [6—8], представляется весьма интересным исследовать и некоторые нейрохимические эффекты препарата 3-ОП с учетом поведенческих и электрофизиологических показателей его действия в норме и при депривации ПФС.

Целью настоящей работы явилось изучение корреляции между нейрохимическими и нейрофизиологическими эффектами производного 3-ОП в норме и при длительном лишении крыс ПФС (24 ч). С этой целью было выполнено цитоспектрофотометрическое исследование содержания белков, РНК и SH-групп в белках нейронов и глioneurons ядер ствола, ДЯШ и СП в сочетании с анализом биоэлектрической активности мозга и физиологическим контролем функционального состояния ЦНС животных по тесту «открытое поле» [9], широко используемого для оценки эффектов лекарственных препаратов, а также модели условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [8].

Материалы и методы

Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой тела 180—200 г. В опытах использовали 4 группы животных (по 6 крыс в каждой группе): I группа—контрольные крысы (введение физиологического раствора); II группа—введение 3-ОП интактным крысам, III группа—депривация ПФС—24 ч (введение физиологического раствора); IV группа—депривация ПФС—24 ч на фоне введения 3-ОП.

Эксперименты проводили по следующей схеме: оценивали исходный эмоциональный статус крыс [10] и ориентировочно-исследовательское поведение крыс по тесту «открытое поле», регистрируя вертикальные и горизонтальные перемещения, обследования отверстий и умыкания в течение 2 мин, а затем внутрибрюшинно крысам II и IV групп вводили препарат 3-ОП в дозе 50 мг/кг и через 30 мин после этого крыс сбучали УРПИ. Сразу после этого крыс подвергали 24-часовому лишению ПФС [8, 11] и снова измеряли уровень эмоциональности и ориентировочно-исследовательское поведение животных в «открытом поле». Затем проводили тестирование на сохранение УРПИ. За показатель степени сохранения УРПИ принимали латентное время захода в темный отсек камеры, наблюдая животных в течение 3 мин. Далее выявляли белки, нуклеиновые кислоты и SH-группы белков в срезах ДЯШ и СП как описано ранее [12, 13].

В тех же условиях эксперимента проводили исследования биоэлектрической активности головного мозга крыс у 4-х дополнительных групп животных. Для регистрации и анализа биопотенциалов использовался ксмп-

ские электроэнцефалографической аппаратуры фирмы «О. Т. Е. Biomedica». Регистрация биоэлектрической активности сенсомоторной области коры, дорзального гиппокампа и миограммы шейных мышц осуществлялась в течение 5 ч на электроэнцефалографе «Нейрограф-18» с последующей обработкой на нейрокompьютере «BAS-161». Оценивалась продолжительность засыпания (период от начала регистрации до момента появления первой медленноволновой фазы сна—МФС), продолжительность эпизодов бодрствования и двух фаз сна—ПФС и МФС. Проводился статистический анализ данных, полученных в нейрехимических и поведенческих исследованиях, с использованием критерия Стьюдента и модификации Уэлша, а также критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [14].

Результаты и обсуждение

Влияние препарата 3-ОП на содержание белка в ядрах ствола. Содержание белков и нуклеиновых кислот исследовали в мультиполярных и овальных нейронах и в сателлитных глиоцитах центральной части ДЯШ, где сосредоточена большая часть серотонинергических нейронов. Установлено, что введение 3-ОП intactным крысам практически не влияло на содержание белков в нейронах и глиоцитах ДЯШ. Незначительное снижение количества свободных SH-групп оказалось недостоверным (рис. 1, а). Лишение крыс ПФС в течение 24 ч вызывало снижение содержания белков в нейронах и глиоцитах примерно на 30%, но достоверных изменений содержания SH-групп при этом не отмечено. По-видимому, эти изменения обусловлены усиленной функциональной активностью ДЯШ при длительной депривации ПФС, затрудняющей ход репаративных процессов и синтез белка в клетках ДЯШ. Предварительное введение препарата 3-ОП перед депривацией ПФС не только предотвращало уменьшение количества белков в нейронах и глиоцитах, но приводило к накоплению избыточного количества белка в обоих типах клеток, а также к сопутствующему увеличению количества SH-групп в белках (рис. 1, а), возможно, за счет усиленного синтеза белков-ферментов, содержащих SH-группы в активном центре, или синтеза мембранных белков, в том числе и рецепторных [15].

В СП, центральном адренергическом ядре (билатеральном), исследовали в основном веретеновидные нейроны и глиоциты, расположенные в непосредственной близости от этих нейронов, преобладающих в дорзальной части СП и составляющих меньшую часть нейронов в вентральной части СП [16]. Влияние 3-ОП на белки клеток СП (рис. 1, б) у intactных крыс оказалось иным, чем на белки клеток ДЯШ: в нейронах и глиоцитах содержание белков заметно снижалось (на 26 и 18% соответственно). Снижение количества SH-групп отмечено лишь в нейронах, но это изменение было на грани достоверности. Метаболический ответ клеток СП на лишение ПФС оказался также отличным от ответа клеток ДЯШ. В нейронах СП отмечено не снижение, а заметное повышение количества белков (на 31%) с сопутствующим повышением количества свободных

SH-групп (на 29%), но без достоверных изменений в глиоцитах. Предварительное введение препарата 3-ОП перед депривацией ПФС возвращало содержание белков и SH-групп к исходному уровню как в нейронах, так и в глиоцитах СП, но избыточного накопления белков, как в клетках ДЯШ, не отмечалось.

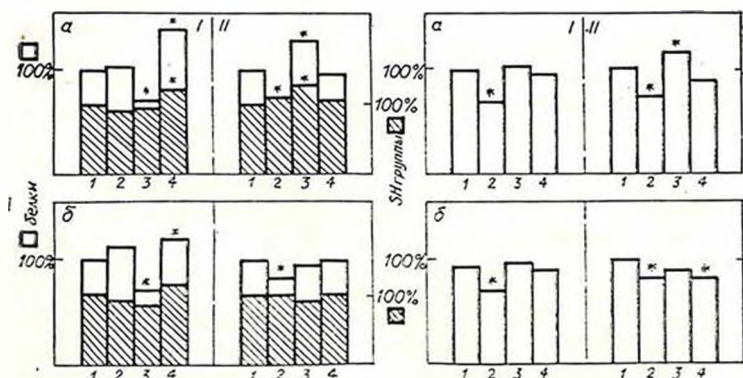


Рис. 1. Влияние препарата 3-ОП на содержание белков и их свободных SH-групп: I—дорзального ядра шва и II—синего пятна а—нейронах и б—глиоцитах у intactных крыс и в условиях депривации ПФС в течение 24 ч. 1—вспарный контроль; 2—введение 3-ОП intactным крысам; 3—депривация ПФС 24 ч; 4—депривация ПФС 24 ч на фоне введения 3-ОП.

По оси ординат—отклонение (и %) от данных парного контроля

Рис. 2. Влияние препарата 3-ОП на содержание РНК: I—дорзального ядра шва и II—синего пятна а—нейронах и б—глиоцитах у intactных крыс и в условиях депривации ПФС в течение 24 ч. Обозначения те же, что на рис. 1

Влияние 3-ОП на содержание РНК в ядрах ствола головного мозга. Содержание нуклеиновых кислот и белков в нейронах измеряли в цитоплазме, а в глиоцитах—в расчете на целую клетку. Принимая во внимание, что в ткани зрелого мозга деление клеток не происходит [17], все изменения количества в них нуклеиновых кислот следует относить за счет сдвигов в содержании цитоплазматической РНК, главным образом рибосомальной. У intactных животных препарат 3-ОП снижал содержание РНК в нейронах и глиоцитах ДЯШ на 33 и 30% соответственно (рис. 2, а). Снижение содержания РНК в ткани мозга было уже отмечено при длительном повышении активности НС и также при возбуждении холинэргических структур введением антихолинэстеразных препаратов [18]. По-видимому, вызываемое препаратом 3-ОП уменьшение количества РНК в клетках ДЯШ свидетельствует о возбуждающем действии 3-ОП на это ядро у intactных животных. Лишение ПФС в течение 24 ч не вызывало заметных изменений в содержании РНК в клетках ДЯШ. Предварительное введение крысам 3-ОП перед депривацией ПФС не приводило к из-

изменению в содержании РНК ни в нейронах, ни в глиоцитах в отличие от действия этого препарата на интактных животных (рис. 2, а).

Характер влияния 3-ОП на содержание РНК в клетках СП у интактных крыс оказался сходным с его действием на клетки ДЯШ: количество РНК также снижалось и в нейронах (на 27%), и в глиоцитах (на 17%) (рис. 2, б). Однако введение препарата крысам перед лишением ПФС предотвращало повышение уровня РНК в нейронах, обычно наблюдающееся при лишении ПФС и приводило к некоторому уменьшению РНК в глиоцитах (на 17%). Следовательно, действие 3-ОП на РНК нейронов СП также оказалось различным у интактных крыс и крыс, подвергавшихся депривации ПФС: вместо снижения содержание РНК оставалось в пределах нормы, как и в нейронах ДЯШ. Но в глиоцитах ДЯШ и СП эффект 3-ОП оказался различным: в условиях депривации ПФС препарат препятствовал снижению уровня РНК только в глиоцитах ДЯШ, но не СП, где содержание РНК оставалось сниженным, как и при введении 3-ОП интактным крысам.

Таблица 1

Влияние препарата 3-ОП на ориентировочно-исследовательское поведение интактных крыс и в условиях депривации ПФС в течение 24 ч (число перемещений за 2 мин)

Горизонтальная активность	Контроль группа 1	Контроль +3-ОП группа 2	Лишение ПФС группа 3	Лишение ПФС +3-ОП группа 4
до депривации ПФС через 24 ч	20,0±1,4 15,0±1,1	20,0±1,7 14,0±1,4	21,0±2,8 19,0±1,9	24,0±2,3 12,0±2,8
Вертикальная активность				
до депривации ПФС через 24 ч	8,0±0,9 5,0±0,3	8,0±1,1 7,0±0,7	10,0±1,7 11,0±1,4	13,0±0,5 8,0±1,6
Заглядывание в отверстие				
до депривации ПФС через 24 ч	7,0±0,8 5,0±0,4	4,0±1,5 7,0±0,9	4,0±1,8 8,0±0,8	11,0±1,4 5,0±1,0
Умывание				
до депривации ПФС через 24 ч	1,0±1,5 0	0,5±0,0 0	1,0±0,8 1,0±0,4	2,0±1,4 2,0±0,8
Суммарная двигательная активность				
до депривации ПФС через 24 ч	36,0±3,5 25,0±1,1	32,0±3,5 28,0±2,1	36,0±4,8 33,0±3,0	50,0±3,9 26,0±4,6

* $p < 0,05$

Поведенческие эффекты препарата 3-ОП. По нашим данным, введение препарата 3-ОП в дозе 50 мг/кг внутривентриально не влияло на степень эмоциональной активности контрольных животных через 24 ч. Исследование ориентировочно-исследовательского поведения крыс показало, что у контрольных животных через сутки после первого тестирования отмечается уменьшение двигательной активности в «открытом поле» (табл. 1, I гр.), что может свидетельствовать об угнетении ориентировоч-

ной реакции при повторном тестировании. Аналогичная картина наблюдалась и после введения 3-ОП контрольным животным (II гр.), следовательно, 3-ОП не влияет и на ориентировочно-исследовательское поведение интактных крыс. Депривация крыс ПФС в течение 24 ч не влияла на степень эмоциональной активности крыс по сравнению с контролем, но изменяла их поведение в «открытом поле». Вместо уменьшения двигательной активности по сравнению с исходным фоном сохранялся высокий уровень двигательной активности за счет горизонтальных и вертикальных перемещений и заглядывания в отверстия (табл. 1, III гр.), что может свидетельствовать об увеличении тревожности после депривации ПФС. Но у крыс, предварительно получавших 3-ОП (IV гр.), двигательная активность после депривации ПФС снижалась, как и у контрольных животных I и II группы (табл. 1). Таким образом, 3-ОП, не влияя на поведение контрольных крыс в «открытом поле», нормализует сдвиги двигательной активности, вызванные у крыс лишением ПФС.

Препарат 3-ОП в используемой дозе не влиял на выработку и сохранность УРПИ у интактных животных (рис. 3): показатели реакции воспроизведения латентного времени захода крыс в темный отсек остались близкими к показателям контрольных животных, не получавших 3-ОП (68,6 и 57,7 с). Депривация ПФС в течение 24 ч непосредственно после обучения вызвала нарушение выработанной реакции УРПИ—уменьшалось время захода животных в темный отсек (рис. 3), что свидетельствует об амнезическом эффекте депривации ПФС. Предварительное введение 3-ОП перед обучением крысам, в дальнейшем подвергавшимся депривации ПФС, устраняло нарушения памяти и восстанавливало показатель сохранения УРПИ до уровня контрольных животных (рис. 3).

Влияние препарата 3-ОП на электрофизиологические показатели и цикл сон-бодрствование. Исследование биоэлектрической активности коры и гиппокампа показало, что у контрольных животных препарат оказывал лишь очень слабое влияние, сокращая латентное время засыпания (рис. 4; табл. 2) и незначительно увеличивая продолжительность фаз бодрствования за счет сокращения фаз МФС и ПФС (табл. 2). Депривация ПФС в течение 24 ч вызывала не только резкое сокращение продолжительности ПФС, но уменьшала продолжительность МФС, тогда как продолжительность бодрствования увеличивалась более чем в 2 раза (табл. 2). Предварительное введение препарата 3-ОП не препятствовало развитию нарушений структуры сна, вызванных депривацией ПФС, но резко сокращало периоды засыпания (табл. 2), что свидетельствует о его благоприятном влиянии на процесс сна при таком экстремальном воздействии, как длительная депривация ПФС.

При анализе биоэлектрической активности мозга из всех основных ритмов ЭЭГ в коре и гиппокампе особый интерес представляет тета-ритм гиппокампа, который играет роль индикатора и регулятора поведения. Установлено, что введение препарата 3-ОП контрольным животным вызывало на ЭЭГ усиление синхронизированной тета-активности в период ПФС не только в гиппокампе, но и в коре. Факт распространения тета-

Влияние оксипина на фазы цикла бодрствование-сон

Группы животных	Период засыпания (в с)	Процентное содержание различных фаз		
		МС	БС	Бодрствование
Контроль без депривации	$59,5 \pm 7,3$	$53,97 \pm 10,05$	$13,1 \pm 4,3$	$31,9 \pm 13,4$
Контроль во время депривации	$45,9 \pm 10,9$	$31,6 \pm 6,2$	$1,7 \pm 0,7$	$65,6 \pm 10,1$
3-ОП без депривации	$44,5 \pm 6,6$	$46,0 \pm 12,6$	$10,5 \pm 2,4$	$43,5 \pm 7,2$
3-ОП во время депривации	$10,2 \pm 4,1$	$28,1 \pm 6,3$	$1,9 \pm 0,8$	$69,9 \pm 5,1$

ритма на кору мозга отражает пространственную синхронизацию структур мозга в этом диапазоне частот, которая необходима для образования и упрочения условной связи.

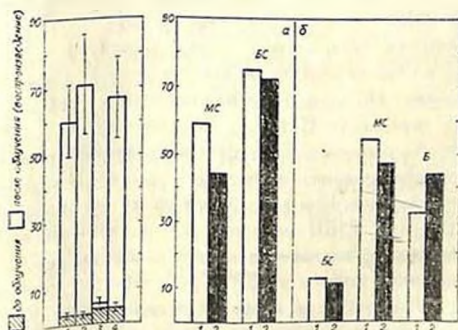


Рис. 3. Влияние препарата 3-ОП на сохранение УРПИ крыс в норме и после депривации ПФС в течение 24 ч. По оси ординат латентное время выполнения рефлекса в с. 1—виварный контроль; 2—введение 3-ОП intactным крысам; 3—депривация ПФС 24 ч; 4—депривация ПФС 24 ч на фоне введения 3-ОП

Рис. 4. Влияние препарата 3-ОП на структуру сна у крыс в норме: 1—латентное время наступления первой фазы медленноволнового сна (МС) и быстрого волнового сна (БС); II—продолжительность фаз сна и бодрствования (Б) за 5-часовой период регистрации ЭЭГ. 1—контроль; 2—введение 3-ОП intactным крысам. По оси ординат: I—время в мин; II—процентное содержание различных фаз сна от общей длительности сна

При депривации ПФС отмечены характерные изменения электрической активности коры и гиппокампа, выражающиеся в резком угнетении фазического компонента тета-ритма и появлении отдельных ирритативных знаков. Предварительное введение 3-ОП перед депривацией ПФС устраняет нарушение гиппокампального тета-ритма и нормализует нарушения спектрограммы коры и гиппокампа.

Обсуждение результатов

Представленные результаты свидетельствуют о том, что антистрессорный препарат 3-ОП вызывает определенные сдвиги метаболизма белков и РНК мозга у интактных крыс, но его действие на различные ядра ствола неоднозначно. В ДЯШ препарат 3-ОП приводил к снижению количества только РНК в нейронах и сателлитной глии, а в СП вызывал снижение содержания как РНК, так и белков в обоих типах клеток. Поскольку 3-ОП не вызывал неблагоприятных поведенческих сдвигов, а по данным ЭЭГ несколько сокращал потребность в сне и увеличивал период бодрствования, отмеченные нейрохимические изменения, по-видимому, следует расценивать как функциональные, а не патологические.

Введение этого препарата крысам перед длительной депривацией ПФС оказывало действие, отличное от его эффектов в условиях физиологической нормы: вместо снижения содержания белков и РНК в СП сохранялся их обычный уровень, а в нейронах ДЯШ даже накапливался избыток белков. Более того, 3-ОП предотвращал развитие сдвигов метаболизма белков и РНК, вызываемых лишением ПФС. Поскольку данные нейрофизиологических исследований свидетельствуют о нормализующем действии 3-ОП на поведенческие и электрофизиологические параметры в условиях лишения ПФС, и о его благоприятном действии на уровень функциональной активности ЦНС, то нейрохимические эффекты 3-ОП в этих условиях, по-видимому, тоже следует расценивать как адаптационные, способствующие приспособлению ЦНС к существованию животных в экстремальных условиях. Известно, что в цикле сон-бодрствование функциональная активность ДЯШ меняется, о чем свидетельствует динамика затухания электрической активности и высвобождение серотонина из клеток ДЯШ в различные фазы сна [20]. Кроме того, осуществляется медиаторное влияние ДЯШ и СП на корковые и гиппокампальные структуры, причем высвобождение медиатора в терминалях является высоко зависимым от активности нейронов этих ядер [19, 20]. Полученные нами результаты позволяют заключить, что перестройка метаболизма белков и РНК исследованных ядер ствола при лишении животных ПФС сопутствует изменению функционального состояния и других структур головного мозга, в частности коры больших полушарий и гиппокампа. Это подтверждает наличие не только морфологических и функциональных связей этих структур с ДЯШ и СП, но также и наличие метаболических связей между ними, что уже было отмечено ранее [21].

Подавление метаболизма белков в нейронах и глиоцитах ДЯШ при лишении ПФС коррелировало не только с удлинением периода бодрствования, сокращением продолжительности ПФС и МФС, но и с исчезновением характерного для ПФС фазического компонента тета-ритма в коре и гиппокампе. Угнетение тета-ритма, вероятно имеет прямую связь с поведенческими эффектами, т. е. выраженность его обоих компонентов отражает уровень активации структур мозга, необходимый для обучения и воспроизведения реакции. Ряд исследователей считают, что тета-ритм ха-

рактен не только для поискового поведения, но и для процессов извлечения информации из памяти [22]. Наблюдаемый нами факт распространения тета-ритма на кору отражает пространственную синхронизацию структур мозга в этом диапазоне частот, которая по теории М. Н. Ливанова [23] необходима для образования и упрочнения условной связи. Это согласуется с нашими данными о благоприятном действии препарата 3-ОП на выработку УРПН в экстремальных условиях депривации ПФС. Наблюдаемые поведенческие и электрофизиологические эффекты депривации ПФС могут быть следствием нарушения синтеза белков и в этих структурах мозга, что согласуется с данными ряда авторов, обнаруживших, что внутриутробное белковое голодание приводило к уменьшению длительности ПФС, изменению структуры сна по данным ЭЭГ, в частности уменьшению пиковой частоты тета-ритма [24].

Поскольку в условиях длительной депривации ПФС нами отмечено нормализующее действие препарата 3-ОП как на показатели белкового и нуклеинового обмена исследованных ядер, так и на поведенческие и электрофизиологические показатели, можно заключить, что в числе молекулярных механизмов, обеспечивающих реализацию благоприятных нейрофизиологических эффектов 3-ОП в экстремальных условиях, важную роль играет его способность регулировать процессы биосинтеза белка в нейронах и глиоцитах ядер ствола.

NEUROCHEMICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE IN NORMAL RATS AND RATS WITH SLEEP DISTURBANCES

N. E. SOKOLOVA, N. P. TARANOVA, T. A. VORONINA, L. N. NEROBKOVA,
and N. V. MARKINA

Pavlov Institute of Physiology, USSR Academy of Sciences, Leningrad and
Research Institute of Pharmacology, USSR Academy of Medical Sciences,
Moscow

Cytophotometric study of individual neurons and glyocytes has demonstrated that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine (3-HP), a substance possessing antistress properties, modifies metabolism of protein and RNA in stem nuclei. These changes were different in intact rats and rats deprived of REM-sleep for 24 hours. In intact rats the drug resulted in the decrease of only RNA level in neurons and glyocytes of the dorsal nucleus, however, it decreased the level of both RNA and proteins in locus ceruleus. The effect of the drug under the conditions of REM-sleep deprivation was different: excess of proteins was accumulated in *n. raphe dorsalis*, whereas the level of proteins in locus ceruleus was maintained at the control level. Neurophysiological, behavioural and electrophysiological studies performed concomitantly with neurochemical experiments provide evidence that the drug does not markedly affect intact rats, however it normalizes shifts in the func-

tional state of the CNS induced by REM-sleep deprivation. It is proposed that favourable effects of 3-HP may depend on its modifying effect on biosynthesis of proteins in neurons and glyocytes of brain stem nuclei.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демин Н. Н., Козан А. Б., Моисеева Н. Н. Нейрофизиология и нейрохимия сна. Л., Наука, 1978.
2. Демин Н. Н., Шелепина Е. П., Неробкова Л. Н., Крапивин С. В., Воронина Т. А. Физиол. журн., СССР, т. 72, № 6, с. 723—727, 1986.
3. Нилова Н. С. Нейрохимия, т. 3, № 4, с. 347—352, 1984.
4. Панов А. Н., Маликов У. М. Цитология, т. 23, № 12, с. 1381—1385, 1981.
5. Маликов У. М. Нейрохимия, т. 3, № 4, с. 392—394, 1984.
6. Воронина Т. А., Крапивин С. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 12, с. 721—724, 1986.
7. Вальдман А. В., Воронина Т. А., Смирнов А. Д., Тилекеева У. М., Дюмаз К. М. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 1, с. 60—62, 1985.
8. Маркина Н. В., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А. Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 36, вып. 5, с. 963—967, 1986.
9. Воронина Т. А., Вихляев Ю. И., Неробкова Л. Н. и др.—В кн.: Фензапепм, с. 145—151, Киев, 1982.
10. Гарибова Т. А., Рожанец В. В., Рахманкулова Н. Х., Воронин К. Э., Цонгова-Тютюкова Н., Стефанова Д., Тимофеева С. Э., Вальдман А. В. Медико-биологическая информация, Болгария, № 4, с. 8, 1985.
11. Jouvett D., Vimont P., Delorm F., Jouvett M. Comp. Rep. Soc. Biol., v. 158, № 4, p. 756—759, 1964.
12. Berube G. R., Pauris M. M., Kerkay J., Clark G. Stain. Technol., v. 41, p. 73—81, 1966.
13. Esterbauer H. Färbung Acta histochem., v. 47, № 1, p. 94—105, 1973.
14. Закс А. Статистическое оценивание, М., Статистика, 1976.
15. Александров В. Я. Реактивность клеток и белки, Л., Наука, 1985.
16. Белова Т. И., Голубева Е. А., Судаков К. В. Гомеостатические функции Locus coeruleus (синего пятна), М., Наука, 1980.
17. Mori S., Leblond C. P. J. Comp. Neurol., v. 139, p. 1—30, 1970.
18. Демин Н. Н., Рубинская Н. А. Физиол. журн., СССР, т. 73, с. 1638—1643, 1977.
19. Бабынина Н. Д.—В кн.: Регуляция нейромедиаторных механизмов деятельности мозга, с. 31—37, Минск, Беларусь, 1982.
20. Hery F., Tornaux J. P. J. Physiol., v. 77, № 2—3, p. 287—301, 1981.
21. Кленникова В. А., Глуценко Т. С., Тенчева Ц. Нейрохимия, т. 6, № 2, с. 254—258, 1987.
22. Симонов П. В. Мотивированный мозг, М., Наука, 1987.
23. Ливанов М. Н. Успехи физиол. наук, № 3, с. 3—22, 1986.
24. Morgane P. J., Anstlin K., Stok C., La France R., Bronzino J. P. Develop. Brain Res., v. 22, № 2, p. 211—218, 1985.

Поступила 21. IV 1988