

Коррекция холецистокининовой системы мозга как способ купирования тревоги у алкоголизированных животных при отмене этанола^{*}

ПРОСКУРЯКОВА Т.В.

ПЕТРИЧЕНКО О.Б.

ПАНКРАТОВА Н.В.

ШОХОНОВА В.А.

АНОХИНА И.П.

д.б.н., рук. лаборатории редкорцепторных исследований НИИ наркологии МЗ РФ, Москва

к.б.н., с.н.с., лаборатория редкорцепторных исследований НИИ наркологии МЗ РФ, Москва

к.б.н., с.н.с., лаборатория редкорцепторных исследований НИИ наркологии МЗ РФ, Москва

науч. сотрудник лаборатории редкорцепторных исследований НИИ наркологии МЗ РФ, Москва

академик РАМН, зам. директора по научной работе НИИ наркологии МЗ РФ, Москва

В эксперименте на животных изучали способность пептида, созданного путем модификации эндогенного тетрапептида холецистокинина (cholecystokinin, CCK) — аналога CCK-4, — купировать состояния тревоги у алкоголизированных животных в период отмены этанола, а также нейрхимический механизм действия пептида в этих условиях. Показано, что на уровне поведенческих реакций признаки тревоги у алкоголизированных животных при отмене этанола исчезали после однократного введения аналога CCK-4 (внутрибрюшинно в дозе 2 мкг/кг). При этом полная коррекция сопутствующих состоянию тревоги нейрхимических нарушений со стороны холецистокининовой, дофаминовой и норадреналиновой систем мозга наступала после трехкратного введения аналога CCK-4 (по одной инъекции в день). Полученные результаты позволяют рассматривать аналог CCK-4 как перспективное для клинической наркологии анксиолитическое средство, нейрхимический механизм действия которого связан с нормализацией состояния CCK-системы во фронтальной коре и гипоталамусе.

В последние годы в России отмечено одинаковое увеличение распространенности пограничных нервно-психических расстройств и алкоголизма [6]. Известно, что лица, страдающие заболеваниями пограничного круга, с целью снятия психоэмоционального напряжения, купирования навязчивых страхов и тревоги часто прибегают к употреблению алкоголя, что способствует развитию алкогольной зависимости. В то же время тревожные расстройства входят в структуру алкогольного абстинентного синдрома и могут актуализировать у больных алкоголизмом влечение к алкоголю вне рамок алкогольных эксцессов. При этом установлена тесная связь патологического влечения к алкоголю, его обострений или редукции с усилением или ослаблением депрессивных или дисфорических расстройств у больных алкоголизмом [5, 15]. Поэтому купирование состояния тревоги у больных алкоголизмом рассматривается как один из подходов к снижению патологического влечения к алкоголю и является важным моментом в комплексе терапевтических мероприятий при лечении алкоголизма.

Большинство исследователей связывают нейрхимический механизм повышенной тревожности с особенностями функционирования центральных и периферических норадреналиновых (НА), дофаминовых (ДА) и серотониновых систем, тем более, что при лечении депрессивных расстройств довольно высока эффективность использования антагонистов ДА-рецепторов, а также ингибиторов обратного захвата серотонина [16].

Согласно современным представлениям, состояние тревоги сопровождается активацией CCK-системы мозга [21], в связи с чем обсуждается возможность использования антагонистов CCK-рецепторов в качестве анксиолитических средств. К антагонистам CCK-рецепторов относятся соединения различной химической природы, в том числе и пептидные соединения, созданные с помощью модификации эндогенных биологически активных фрагментов CCK [13, 20].

Фармакогенетический подход обнаружил у пептидного соединения, созданного на основе аналога CCK-4 со структурой Trp-Nle-Asp-PheNHCH(CH₃), избирательное анксиолитическое действие, проявляющееся в активизирующем влиянии на поведение животных с высоким уровнем эндогенной тревоги и отсутствии влияния на поведение животных с низким уровнем эндогенной тревоги [1, 8, 9].

В настоящей работе была предпринята попытка использовать аналог CCK-4 для купирования состояния тревоги у длительно алкоголизированных животных в период отмены этанола и оценить нейрхимический механизм действия пептида на уровне CCK- и ДА-систем мозга.

Материалы и методы исследования

Моделирование алкогольного абстинентного синдрома у крыс породы Вистар, получавших в течение 7 мес. 10%-ный раствор этанола в качестве единственного источника жидкости, достигалось путем отмены этанола на 24 и 72 ч. Контрольную группу составили животные, содержащиеся на протяжении 7 мес. в тех же условиях, но получавшие при этом в качестве источника жидкости воду.

Влияние аналога CCK-4 (однократное внутрибрюшинное введение в дозе 2 мкг/кг) на поведение контрольных и длительно алкоголизированных животных в период отмены этанола оценивалось в таких экспериментальных моделях тревоги, как тест конфликтной ситуации (тест Вогеля) и тест "светлая-темная" камера [14].

Для определения связывающей активности CCK- и ДА-рецепторов в мембранных препаратах клеток, полученных из свежeweделенных отделов мозга, использовался радиорецепторный метод [9]. Определение концентрации НА, ДА и его основного метаболита — 3,4-диоксибензилуксусной кислоты (ДОФУК) — в экстрактах тканей мозга выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией [4], а концентрации сульфатированного октапептидного фрагмента CCK, CCK-8S — методом ВЭЖХ в усло-

^{*} Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) 02-04-45902

виях градиентной элюции раствором Б в растворе А от 20 до 80% в течение 30 мин (раствор А: 0,1%-ная трифторуксусная кислота, раствор Б: 80%-ный ацетонитрил в растворе А) с ультрафиолетовой детекцией.

Определение белка проводили по методу Lowry с использованием предварительной обработки суспензии мембран дезоксихолатом натрия.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно данным, представленным в табл. 1, в экспериментальных моделях тревоги у длительно алкоголизованных животных в период отмены этанола наблюдалось снижение общего количества шоков, количества шоков на один подход к поилке при отсутствии изменений в числе подходов к поилке (тест Вогеля), а также времени пребывания в светлом отсеке (тест "светлая-темная" камера), что свидетельствует об их повышенной тревожности. Однократное введение аналога ССК-4 не изменяло регистрируемых показателей у контрольных животных и достоверно увеличивало их у длительно алкоголизованных крыс, что указывает на избирательное анксиолитическое действие пептида.

Что касается нейрохимических нарушений, то у алкоголизованных животных через 24 ч. после отмены этанола наблюдалось увеличение содержания ССК-8S во фронтальной коре и плотности ССК-рецепторов с низким сродством к лиганду во фронтальной коре и гипоталамусе (табл. 2). Через 72 ч., несмотря на отмечаемое снижение, и содержание ССК-8S, и плотность ССК-рецепторов в исследуемых структурах мозга оставались повышенными в сравнении с группой контрольных животных. Однократное введение аналога ССК-4 в первые сутки после отмены этанола существенно снижало как содержание ССК-8S, так и плотность ССК-рецепторов, однако полная нормализация этих показателей наступала после последующих двух инъекций аналога ССК-4 (по одной инъекции в день). Обращает внимание, что у контрольных животных при введении аналога ССК-4 также отмечалось уменьшение плотности ССК-рецепторов на фоне сниже-

ния их сродства к лиганду, но при этом содержание ССК-8S во фронтальной коре не изменялось.

Ранее нами было показано, что состояние тревоги эндогенной этиологии сопровождается увеличением содержания ССК-8S и плотности низкоаффинных ССК-рецепторов во фронтальной коре и гипоталамусе [9]. В настоящем исследовании у алкоголизованных животных в период отмены этанола во фронтальной коре наблюдались аналогичные изменения, но, как оказалось, значительно более выраженные: если у животных с высоким уровнем тревоги концентрация ССК-8S во фронтальной коре увеличивалась приблизительно в 3,5 раза, то у алкоголизованных крыс при отмене этанола уровень ССК-8S возрастал почти в 20 раз. По всей видимости, такое существенное увеличение содержания ССК-8S обусловлено предшествующим длительным влиянием алкоголя, который стимулирует синтез и высвобождение ССК [12, 18]. Снижение в этих условиях сродства ССК-рецепторов к лиганду позволяет обсуждать и возможность активации высвобождения ССК-8S из нейрональных клеток по механизму обратной связи. Усиление этого процесса может быть связано и с мембранотропным действием этанола. При усилении высвобождения ССК-8S может увеличиваться и синтез ССК-8S. Вместе с тем, в период отмены этанола высвобождение ССК-8S, по-видимому, снижается, вследствие чего активируется процесс депонирования нейропептида в тканях мозга.

В гипоталамусе между этими группами животных обнаруживались различия. У алкоголизованных животных в период отмены этанола число ССК-рецепторов было выше, чем у контрольных животных, а при введении аналога ССК-4 их число снижалось. У животных с высоким уровнем эндогенной тревоги, напротив, число ССК-рецепторов было ниже, чем у контрольных животных, в качестве которых использовались животные с низким уровнем эндогенной тревоги, и при введении аналога ССК-4 число ССК-рецепторов увеличивалось.

Гипоталамической области мозга, как известно, принадлежит ведущая роль не только в регуляции состояния тревоги, но и в формировании различных мотиваций, в том числе и патологических [11]. У больных алкоголизмом в пе-

Таблица 1

Показатели поведенческих реакций у животных при периферическом введении аналога ССК-4

Группы животных	Тест "светлая-тёмная" камера		Тест Вогеля			
	Время в светлом отсеке, с	Кол-во выходов в светлый отсек	Латентный период, с	Кол-во шоков	Кол-во подходов к поилке	Кол-во шоков на один подход
Контроль	20,8±6,1 (n=10)	2,0±0,3 (n=10)	29,0±17,5 (n=10)	14,8±1,4 (n=10)	5,1±1,2 (n=10)	2,9±0,1 (n=10)
Контроль + аналог ССК-4	15,2±2,5 (n=10)	1,6±0,2 (n=10)	30,0±8,1 (n=10)	13,2±1,6 (n=10)	5,3±0,9 (n=10)	2,5±0,3 (n=10)
Отмена этанола	13,0±3,8 (n=10)	1,5±0,3 (n=10)	25,1±4,3 (n=10)	3,1±1,7* (n=10)	4,2±1,0 (n=10)	0,7±0,4* (n=10)
Отмена этанола + аналог ССК-4	42,3±10,7 (n=10)	2,4±0,2 (n=10)	28,3±6,8 (n=10)	15,4±4,5 (n=10)	4,0±0,5 (n=10)	3,9±0,8 (n=10)

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных; + — достоверность различий по сравнению с соответствующей группой животных, не получавших аналог ССК-4

Таблица 2

Влияние аналога ССК-4 на содержание ССК-8S и связывающую активность ССК-рецепторов в тканях мозга крыс

	Фронтальная кора			Гипоталамус	
	K _d (нМ)	V _{max} (фмоль/мг белка)	ССК-8S (нг/мг ткани)	K _d (нМ)	V _{max} (фмоль/мг белка)
Контроль	6,3±0,2 (n=8)	768,2±58,5 (n=8)	0,0286 0,008 (n=8)	1,74±0,5 (n=8)	175,4±41,0 (n=8)
Контроль + + аналог ССК-4	15,5±1,8 (n=8)	604,0±73,0 (n=8)	0,0301±0,01 (n=8)	3,95±1,8 (n=8)	65,4±19,1 (n=8)
Отмена этанола (24 часа)	30,7±0,0 * (n=8)	2709,9±269,8 * (n=8)	0,4667±0,04 * (n=8)	7,12±0,9* (n=8)	343,9±46,6 * (n=8)
Отмена этанола (24 часа) + + аналог ССК-4	10,7±1,6 (n=8)	1663,2±265,0 * (n=8)	0,0445±0,009 (n=8)	2,55±0,5 (n=8)	276,7±41,1* (n=8)
Отмена этанола (72 часа)	14,8±2,9 * (n=8)	1471,0±463,3 * (n=8)	0,0719±0,004 * (n=8)	7,14±1,2 * (n=8)	306,2±39,0 * (n=8)
Отмена этанола (72 часа) + + аналог ССК-4	7,6±2,0 (n=8)	650,9±14,8 (n=8)	0,0385±0,015 (n=8)	2,15±0,7 (n=8)	229,3±14,8 (n=8)

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; — достоверность различий по сравнению с соответствующей группой животных, не получавших аналог ССК-4

риод отмены этанола такой мотивацией является непреодолимое влечение к алкоголю. При этом, согласно клиническим наблюдениям, в одних случаях оно инициирует состояние тревоги, тогда как в других, наоборот, повышенная тревожность актуализирует влечение к алкоголю.

При тестировании животных с разным уровнем эндогенной тревоги в условиях выбора между водой и 10%-ным раствором этанола было обнаружено существенное увеличение суточной дозы потребляемого этанола у животных с высоким уровнем тревоги (неопубликованные данные). Это указывает на то, что повышенная тревожность может сопровождаться предпочтительным потреблением этанола, но не позволяет рассматривать его в качестве доминирующей мотивации у животных с высоким уровнем эндогенной тревоги.

Вероятно, различия в ССК-рецепции могут быть обусловлены особенностями функционирования гипоталамических образований в период отмены этанола у длительно алкоголизованных животных и в условиях реализации сниженной анксиолитической функции у животных с высоким уровнем эндогенной тревоги. Вместе с тем, признаки повышенной тревожности при введении аналога ССК-4 купировались у животных как с высоким уровнем эндогенной тревоги [8], так и у алкоголизованных в период отмены этанола (табл. 1). Эти наблюдения позволяют предполагать, что в реализации анксиолитического действия аналога ССК-4 решающим моментом является нормализация состояния ССК-системы во фронтальной коре.

Что касается ДА-системы, то у длительно алкоголизованных животных в первые сутки после отмены этанола в среднем мозге наблюдалось увеличение содержания ДОФУК при отсутствии значимых изменений уровня ДА (табл. 3). При этом отмечалось снижение соотношения ДА/ДОФУК — показателя интенсивности моноаминоксидного пути катаболизма ДА. Однократное введение в этих условиях аналога ССК-4 приводило к снижению содержа-

ния ДОФУК и увеличению соотношения ДА/ДОФУК до значений, регистрируемых у контрольных животных. Введение аналога ССК-4 в последующие двое суток не изменяло ни содержания ДОФУК, ни соотношения ДА/ДОФУК. Правда, через 72 ч после отмены этанола уровень ДОФУК нормализовался и без введения аналога ССК-4.

У контрольных животных аналог ССК-4 не оказывал влияния на содержание ДА, ДОФУК и соотношение ДА/ДОФУК в среднем мозге. Аналогичная ситуация отмечалась и в плазме крови контрольных животных, тогда как у алкоголизованных животных при введении аналога ССК-4 в первые сутки после отмены этанола уровень ДОФУК и соотношение ДА/ДОФУК достигали контрольных значений.

Связывающая активность D₂-рецепторов у длительно алкоголизованных животных в период отмены этанола не изменялась: число D₂-рецепторов в стриатуме, равно как и их сродство к лиганду оставались на уровне контрольных животных. Не было отмечено и значимого влияния аналога ССК-4 на связывающую активность D₂-рецепторов в сравниваемых группах животных.

У алкоголизованных животных в первые сутки после отмены этанола на фоне увеличения содержания ДОФУК наблюдалось снижение уровня НА в среднем мозге и увеличение соотношения ДА/НА (табл. 4). При введении в этих условиях аналога ССК-4 содержание НА в среднем мозге повышалось, а соотношение ДА/НА снижалось, достигая значений, регистрируемых у контрольных животных. В плазме крови различий в содержании НА и соотношении ДА/НА между сравниваемыми группами не отмечалось. Не оказывал влияния на эти показатели в плазме крови и аналог ССК-4.

Наблюдаемое увеличение содержания ДОФУК позволяет предполагать, что у длительно алкоголизованных животных в период отмены этанола вероятно увеличение

Таблица 3

Влияние аналога ССК-4 на содержание ДА и ДОФУК в среднем мозге и плазме крови крыс

	Средний мозг			Плазма крови		
	ДА пг/мг ткани	ДОФУК пг/мг ткани	ДА/ДОФУК	ДА пг/мг ткани	ДОФУК пг/мг ткани	ДА/ДОФУК
Контроль	248,0±20,0 (n=8)	14,7±0,3 (n=8)	16,8±1,3 (n=8)	362,0± 0,0 (n=8)	386,0±20,0 (n=8)	0,94±0,05
Контроль + + аналог ССК-4	246,0±30,0 (n=8)	15,1±0,2 (n=8)	15,1±0,8 (n=8)	325,0±20,0 (n=8)	340,0±30,0 (n=8)	0,88±0,12 (n=8)
Отмена этанола (24 часа)	304,0±40,0 (n=8)	36,7±0,3 * (n=8)	8,3±0,6 * (n=8)	298,0±30,0 (n=8)	515,0±30,0 * (n=8)	0,58±0,02 * (n=8)
Отмена этанола (24 часа) + + аналог ССК-4	279,0±40,0 (n=8)	20,7±2,9 (n=8)	13,5±2,1 (n=8)	330,0±40,0 (n=8)	359,0±40,0 (n=8)	086±0,09 (n=8)
Отмена этанола (72 часа)	227,0±40,0 (n=8)	16,1±0,1 (n=8)	14,0±2,2 (n=8)	—	—	—
Отмена этанола (72 часа) + + аналог ССК-4	240,0±30,0 (n=8)	16,2±2,0 (n=8)	14,8±0,9 (n=8)	—	—	—

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; — достоверность различий по сравнению с соответствующей группой животных, не получавших аналог ССК-4

синтеза и высвобождения ДА [10]. Вместе с тем, если скорость высвобождения ДА превышает скорость его синтеза, то цитоплазматический пул ДА восполняется за счет везикулярного пула, являющегося основным местом хранения ДА внутри терминали. На возможность истощения в этих условиях везикулярного пула ДА указывает и активация моноаминоксидазного пути катаболизма ДА, о чем свидетельствует снижение соотношения ДА/ДОФУК.

Вместе с тем, у алкоголизованных животных в период отмены этанола наблюдалось снижение содержания НА, который выполняет в ЦНС универсальную регуляторную функцию. Известно, что НА-ергический регуляторный контроль ДА-структур может быть и ингибирующего, и стимулирующего типа, однако более выражена тоническая ингибирующая компонента модулирующего действия (цит. 3). В связи с этим можно предположить, что ингибирующая компонента НА-контроля в отношении моно-

Таблица 4

Влияние аналога ССК-4 на содержание НА в среднем мозге и плазме крови крыс

Группы животных	Средний мозг		Плазма крови	
	НА пг/мг ткани	ДА/НА	НА мкг/мл	ДА/НА
Контроль	505,0±26,0 (n=8)	0,49±0,05 (n=8)	11,63±0,48 (n=8)	0,03±0,001
Контроль + + аналог ССК-4	546,0±30,0 (n=8)	0,45±0,04 (n=8)	10,80±1,07 (n=8)	0,03±0,0014 (n=8)
Отмена этанола (24 часа)	390,0±17,0 * (n=8)	0,78±0,1* (n=8)	12,46±1,7 (n=8)	0,03±0,002 (n=8)
Отмена этанола (24 часа) + + аналог ССК-4	534,0±40,0 (n=8)	0,44±0,03 (n=8)	10,4±0,8 (n=8)	0,03±0,0016 (n=8)
Отмена этанола (72 часа)	504,0±50,0 (n=8)	0,45±0,03 (n=8)	—	—
Отмена этанола (72 часа) + + аналог ССК-4	530,0±40,0 (n=8)	0,45±0,02 (n=8)	—	—

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; — достоверность различий по сравнению с соответствующей группой животных, не получавших аналог ССК-4

аминоксидазного пути метаболизма ДА в среднем мозге значительно снижена в условиях отмены этанола, и, вероятно, поэтому процесс образования ДОФУК усиливается.

С этих позиций анксиолитическое действие аналога ССК-4 в условиях отмены этанола реализуется путем усиления ингибирующей компоненты НА-контроля в отношении моноаминоксидазного пути катаболизма ДА.

В то же время ослабление процесса образования ДОФУК в среднем мозге при введении аналога ССК-8S во фронтальной коре. Так, электрофизиологические исследования показали, что нейроны ретикулярной формации получают кортикофутальные импульсы как прямо с неокортекса, так и опосредованно, через структуры лимбической системы [2]. Сообщается о способности ССК-8S при различных способах введения изменять электрическую активность ДА-содержащих нейронов, а также уровень ДА и его метаболитов в структурах мозга [19, 7]. И, наконец, Pavlasevic S. и др. показали, что при увеличении содержания ССК-8S в вентральном стриатуме наблюдается повышение концентрации ДА в коре больших полушарий [17].

Анализ собственных результатов в сопоставлении с литературными данными дает основание рассматривать коррекцию ССК-системы мозга как один из способов нормализации обмена ДА.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования аналога ССК-4 для купирования состояния тревоги в период алкогольного абстинентного синдрома и позволяют связывать реализацию его анксиолитического действия прежде всего с нормализацией состояния ССК-системы во фронтальной коре и гипоталамусе. Отсутствие влияния аналога ССК-4 на поведенческие и нейрохимические реакции у интактных животных подтверждает селективный характер его анксиолитического действия. При этом необходимо указать, что, если коррекция нейрохимических нарушений при тревожных расстройствах эндогенной этиологии достигается однократным введением аналога ССК-4 [9], то при тревожности, которая сопровождает отмену этанола после его длительного употребления, эта цель достигается субхроническим введением аналога ССК-4.

Список литературы

1. Анохина И.П., Проскурякова Т.В., Панкратова Н.В. и соавт.: Патент на изобретение № 2142813. — М., 1999.
2. Арзуманов Ю.Л. // Функциональное значение обратных временных связей в структуре условного рефлекса у человека.: Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1985.
3. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Клиническая нейрехимия в психиатрии. — М., 1998. — 298 с.
4. Дроздов А.З., Маньковская И.В., Филатова Т.С. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1995. — № 3. — С. 25—28.
5. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Коган Б.М. и др. // Вопр. наркологи. — 1997. — № 2. — С. 18—26.
6. Ковалев А.А. Клиника, дифференциально-диагностические критерии, лечение и профилактика алкоголизма, сформировавшегося на фоне психогенных заболеваний: Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1998.
7. Медведева О.Ф., Судаков С.К., Киинмаа К. // Журн. эксперим. и клинич. фармакологии. — 1996. — Т. 59. — № 6. — С. 44—47.
8. Проскурякова Т.В., Панкратова Н.В., Петриченко О.Б. и др. // Росс. психiatr. журн. — 1998. — № 6. — С. 12—16.
9. Проскурякова Т.В., Петриченко О.Б., Панкратова Н.В. и др. // Росс. психiatr. журн. — 2000. — № 4. — С. 69—74.
10. Раевский К.С., Сотникова Т.Д., Гайнетдинов Р.Р. // Успехи физиологических наук. — 1996. — Т. 27. — № 4. — С. 3—29.
11. Судаков К.В. // Теория функциональных систем. М., 1996. — 96 с.
12. Backus R.C., Howard K.A., Rogers Q.R. // Regulatory Peptides. — 1997. — 72. — P. 31—40.
13. Dethloff L.A., de la Iglesia F.A. // Drug Metabolism Reviews, — 1992. — 24. — P. 267—293.
14. Grawley J.N., Goodwin F.K. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1980. — 13. — P. 167—170.
15. Hippus H., Ackenheil M. // Медикография — 1994. — Вып. 56. — Т. 16. — № 1. — С. 24—28.
16. Litten R.Z., Allen J., Fertig J. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. — 1996. — 20. — P. 859—876.
17. Pavlasevic S., Bednar I., Qureshi G.A., Sodersten P. // Neuroreport. — 1993. — V. 5. — P. 225—228.
18. Silver A.E., Morley J.E. // Prog. Neurobiol. — 1991. — V. 36. — P. 23—34.
19. Stittsworth J.D., Mueller A.L. // Neuropharmacol. — 1990. — 29. — P. 119—127.
20. Weng J.H., Blommaert A.G., Moizo L. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1996. — 4. — P. 563—573.
21. Van Megen Y.J.G.M., Herman G.M., Westenberg J.A. et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1996. — 6. — P. 263—280.