

Влияние пирарцетама на взаимодействие моноаминергических и эндогенной опиоидной систем мозга у крыс, различающихся по чувствительности к действию морфина

ЛИТВИНОВА С.В.

к.б.н., в.н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

КАЛЮЖНЫЙ А.Л.

к.б.н., н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ИНОЗЕМЦЕВ А.Н.

д.б.н., в.н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ШУЛЬГОВСКИЙ В.В.

д.б.н., профессор, зав.кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Было исследовано влияние известного препарата из класса ноотропов, обладающего способностью коррекции памяти и некоторыми антагонистическими свойствами к действию морфина — пирарцетама — на возможность коррекции поведения на модели «сбоя» условной реакции активного избегания (УРАИ) у трех линий крыс, различающихся по чувствительности к действию морфина. Как показали проведенные нами эксперименты, введение пирарцетама при «сбое» УРАИ оказывало протекторный эффект у крыс линий Wistar и Fisher-344 и не имело влияния на крыс линии WAG за счет изменений механизмов взаимодействия медиаторных систем мозга. Низкий уровень эндогенных опиоидов является фактором, препятствующим активации серотонинергической системы, необходимой для восстановления когнитивных функций. Полученные в представленной работе данные позволяют предполагать, что наиболее эффективная коррекция мотивационного поведения больных наркоманией возможна при комплексном воздействии с целью подавления избыточной энкефалиназной активности, снижения катаболизма и увеличения синтеза эндогенных опиоидов и в то же время увеличивающем содержание серотонина в структурах мозга с целью нормализации взаимодействия эндогенной опиоидной и моноаминергических систем.

Введение

Значительный интерес исследователей к проблеме взаимодействия опиатов и опиоидных пептидов с нейромедиаторными системами как в области фундаментальной науки, так и в клинической практике и имеющиеся в связи с этим литературные и собственные данные, описанные нами ранее [5, 22, 32, 40, 44, 56], обоснованно позволяют предполагать актуальность данного направления исследований с целью разработки комплексного патогенетически обоснованного подхода к разработке способов терапевтической коррекции нарушений, связанных, в частности, с хроническим введением экзогенных опиатов, поскольку именно эндогенная опиоидная система и опиоидные рецепторы являются основной мишенью их воздействия на организм. Нарушения же деятельности основных функциональных систем мозга, связанные с потреблением наркотических веществ и приводящие в итоге к формированию зависимости, касаются как мотивационных и подкрепляющих систем, так и когнитивных функций мозга, поведенческие корреляты которых хорошо известны психиатрам-наркологами. Изучение процессов взаимодействия эндогенной опиоидной системы с генетически детерминированным уровнем содержания опиоидов и влияния их на нейромедиаторные системы как в процессе формирования мотивационного поведения, так и в коррекции нарушений, вызываемых изменениями в экспериментальной среде, например стрессирующими факторами, вызывающими нарушения сформированных навыков, может определить стратегию направленной фармакологической коррекции.

Известно, что введение морфина приводит к увеличению выделения эндогенных опиоидов, в частности —эндофина в плазме, спинномозговой жидкости и в структурах мозга [35, 43], мет-энкефалина и динорфина в СМЖ, что и вызывает анальгетический эффект [30]. В то же время известно, что у морфинотолерантных животных содержание эндогенных опиоидов в структурах головного мозга крайне низкое [28]. Кроме того, известно, что существуют отдельные особи крыс, кроликов и линии мышей и крыс, у которых введение морфина не вызывает анальгетического эффекта [6, 11, 26]. У этих животных не обнаружено достоверных различий в концентрации опиатных рецепторов в структурах головного мозга, но установлено в 10—25 раз меньшее содержание эндогенных опиоидов [53], чем у чувствительных животных. Это дало основание предполагать [34], что различия между морфинчувствительными и резистентными животными связаны с различиями исходного генетически детерминированного синтеза опиоидов. Ранее нами было установлено [5], что линии крыс, различающиеся по чувствительности к действию морфина в связи с различным генетически детерминированным уровнем содержания эндогенных опиоидов, обладают различной устойчивостью к стресс-воздействиям, ведущим к нарушению мотивационного поведения, и различным содержанием биогенных аминов в мозге. Увеличение уровня серотонина у животных с наибольшим содержанием эндогенных опиоидов (крысы линий Fisher-344 и Wistar) вело к восстановлению поведения, нарушенного стресс-воздействием, вследствие активации опиоидергической системы при эмоционально-болевым стрессе [54] и усиления ее влияния

на соотношение моноаминов. У крыс с наименьшим содержанием эндогенных опиоидов (линия WAG) выявлена значительно меньшая устойчивость к нарушению мотивационного поведения избегания электроболевого раздражителя, значительно меньшее увеличение серотонина, поскольку у них влияние эндогенной опиоидной системы на нейромедиаторную крайне мало вследствие низкого содержания эндогенных опиоидов, а также вследствие низкой аффинности серотониновых рецепторов [15]. Как известно [27], серотонинмиметические вещества, прямо или косвенно активирующие C1-рецепторы (а они имеют высокий аффинитет к ^3H -серотонину) или блокаторы C2-рецепторов, оказывают положительное влияние на дефицит поведения в ситуации острого стресса. Это согласуется и с данными [44], показавшими корреляцию зависимости от морфина с суперчувствительностью 5HT_{1A}-рецепторов и α_2 -адренорецепторов.

Таким образом, увеличение содержания серотонина в наших экспериментах являлось адаптивной реакцией для уменьшения последствий стресс-воздействия. Увеличение синтеза и содержания серотонина в структурах головного мозга при стрессовых реакциях отмечалось многими авторами [3, 20, 52]. В то же время, несмотря на увеличение содержания серотонина у крыс обеих линий при «сбое» УРАИ показана недостаточность его действия для восстановления мотивационного поведения избегания в данной модели стресса. В связи с этим в данной работе нами было исследовано влияние известного препарата из класса ноотропов, обладающего способностью коррекции памяти и обладающего, кроме того, некоторыми антагонистическими свойствами к действию морфина [16] — пирacetам — на возможность коррекции поведения на той же экспериментальной модели «сбоя» УРАИ у тех же трех линий крыс, различающихся по чувствительности к действию морфина. Взаимодействие веществ группы ноотропов и пирacetам, в частности, с нейромедиаторными системами, играющими существенную роль в механизмах формирования мотивационного поведения и памяти, составляет одну из концепций действия этих препаратов [10, 19, 25, 39].

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 90 крысах-самцах, массой 180–220 г, находившихся вне опыта в просторных клетках при естественном освещении и комнатной температуре со свободным доступом к воде и пище. Из них 30 крыс линии WAG, 30 крыс линии Fisher-344 и 30 крыс линии Wistar.

Выработка УРАИ и проведение «сбоя» УРАИ

Выработка УРАИ проводилась на установке, позволяющей автоматически подавать и прекращать стимуляцию электрическим током через определенный интервал времени. Пол камеры выполнен из металлической решетки с параллельными прутьями диаметром 2 мм при расстоянии 15 мм между ними.

Опыты по выработке УРАИ проводились с интервалом в 1 день по стандартной методике [3]. Регистрировались следующие показатели: количество реакций избегания, число межсигнальных реакций (МСР) за 1 опыт и латентные периоды (ЛП) реакций. После достижения

80%-ного выполнения УРАИ животное считали обученным и проводили 5-кратный «сбой» на крысах всех линий. «Сбой» реакции избегания (функционально-обратимое нарушение высшей нервной деятельности) заключался во внезапной для животного смене условий эксперимента, приводящей к нарушению причинно-следственных отношений в экспериментальной среде, проводился по методике, разработанной А.Н. Иноземцевым [4]. Экспериментальная модель «сбоя» является наиболее адекватной и перспективной для изучения механизмов психоэмоциональных нарушений и разработки способов коррекции, поскольку в ней нарушения когнитивных функций носят обратимый характер и позволяют анализировать механизмы направленной коррекции с точки зрения взаимодействия основных функциональных систем мозга (в частности, медиаторных и эндогенной опиоидной).

Биохимическое определение содержания моноаминов мозга крыс

Данная часть работы проводилась в лаборатории нейрохимической фармакологии (заведующий — чл.-корр. РАН К.С. Раевский) НИИ фармакологии РАН.

Содержание моноаминов: норадреналина (НА), серотонина и его метаболита, дофамина (ДА) и его метаболитов исследовалось в структурах фронтальной коры, гиппокампа и стриатума, которые выделяли на холоде. Исследование содержания серотонина (5ОТ) и его метаболита, 5-ОИУК, НА и ДА в коре, гиппокампе и стриатуме, а также метаболитов ДА — ДОФУК (3-4-диоксифенилуксусной кислоты) и ГВК (3-метокси-4-фенилуксусной кислоты) в стриатуме крыс проводилось методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) после извлечения мозга у одних групп животных данных линий до «сбоя» УРАИ, а у других групп животных тех же линий — сразу после «сбоя» УРАИ. Применяли хроматографию в обращенных фазах с ионопарным реагентом октисульфатом натрия (ОСН). Использовали колонку Biophasa RP-18 марки ODS 10 мкм 4,6 — 30,0 мм [9].

Пирacetам в дозе 300 мг/кг вводили внутривentricularно за полчаса до опыта. Крысам контрольных групп вводили физиологический раствор в том же объеме.

Статистическая обработка данных

При компьютерной статистической обработке результатов использовали t-критерий Стьюдента, критерии Манна–Уитни и Вилкоксона и теста Дункан (ANOVA-2).

Результаты исследования и обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, крысы линии Wistar, особенно на начальных этапах, имели меньшую скорость выработки УРАИ по сравнению с крысами линии WAG и Fisher-344. «Сглаживание» различий в скорости выработки УРАИ между всеми тремя линиями крыс отмечалось только к 5-му дню экспериментов. В частности, прочность УРАИ крыс линии WAG, получавших физиологический раствор, в 1-й день опытов на 40% превышала аналогичный показатель крыс линии Wistar ($p < 0,05$), на 25% прочность УРАИ крыс той же линии во 2-й день опытов ($p < 0,05$), на 26% в 3-й ($p < 0,05$) и на 30% ($p < 0,05$) в 4-й день опытов. Различий по выработке УРАИ между крысами линий Wistar/Fisher

Таблица 1

Сравнительная динамика выработки УРАИ у крыс, получавших физиологический раствор (%)

Линии крыс	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день
Wistar	5±2	25±4	33±4	42±7	55±4	73±7	81±3	85±6
WAG	45±17*	50±10*	59±9*	72±9*	72±7	78±4	72±5	73±5
Fisher	16±6	24±13	57±14	63±9	67±7	65±9	65±8	74±9

Примечание. * — достоверная разница между крысами линии WAG и (или) крысами линий Wistar и Fisher-344;
 * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ (по t-критерию Стьюдента)

Таблица 2

Сравнительная динамика выработки УРАИ у крыс, получавших пираретам (%)

Линии крыс	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день
Wistar	8±5	29±8	51±4	66±8	80±5	81±7	81±8	90±5
WAG	20±8	59±8*	70±8	76±6	72±7	71±8	73±10	72±13
Fisher	35±8^^	70±7^^^	70±5	80±6	85±3	90±3	91±4	90±2

Примечание. * — достоверная разница между крысами линии WAG и (или) крысами линий Wistar и Fisher-344;
 ^ — достоверная разница между крысами линии Fisher и (или) крысами линий Wistar и WAG;
 * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ (по t-критерию Стьюдента); ^ — $p<0,05$; ^^ — $p<0,01$; ^^ — $p<0,001$ (по t-критерию Стьюдента)

и WAG/Fisher в вышеуказанный период не наблюдалось (табл. 1, рис. 1). Также не отмечено достоверных различий по выработке УРАИ между всеми тремя линиями крыс в последующие опытные дни.

Введение пираретама крысам линии Wistar достоверно облегчало выработку УРАИ по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. В частности, процент выполнения УРАИ у крыс, получавших пираретам, был на 18% достоверно выше на 3-й ($p<0,01$), на 24% — на 4-й ($p<0,05$) и на 25% ($p<0,001$) — на 5-й день опытов. Одновременно с этим, количество МСР у крыс, получавших пираретам, было в 4,7 раза выше на 2-й ($p<0,001$), в 2 раза — на 3-й ($p<0,05$) и 2,65 раза — на 5-й ($p<0,05$) день опытов. Величины латентного периода не имели достоверных различий.

Крысы линии Fisher-344, получавшие пираретам, имели на 46% большее количество выполнений УРАИ на 2-й день ($p<0,01$), на 25% — на 6-й ($p<0,05$) и на 26% — на

7-й день опытов ($p<0,001$) по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. Величины ЛП и МСР не имели достоверных различий.

У крыс линии WAG не наблюдалось достоверных различий в процессе выработки УРАИ между крысами, получавшими пираретам и физиологический раствор, ни по прочности УРАИ, ни по МСР, ни в величинах ЛП.

Таким образом, как показывают полученные нами данные, введение пираретама облегчало выработку УРАИ у крыс линий Wistar и Fisher-344 и не оказывало заметного влияния на выработку УРАИ крысами линии WAG.

При сравнении динамики выработки УРАИ у крыс всех трех линий, получавших пираретам, выявлены различия (табл. 2, рис. 2). В 1-й опытный день прочность УРАИ крыс линии Fisher на 27% ($p<0,01$) была больше, чем у Wistar. Во 2-й день опытов число правильных выполнений УРАИ у крыс линии Fisher было достоверно больше на 41%, чем у крыс линии Wistar ($p<0,001$). В тот

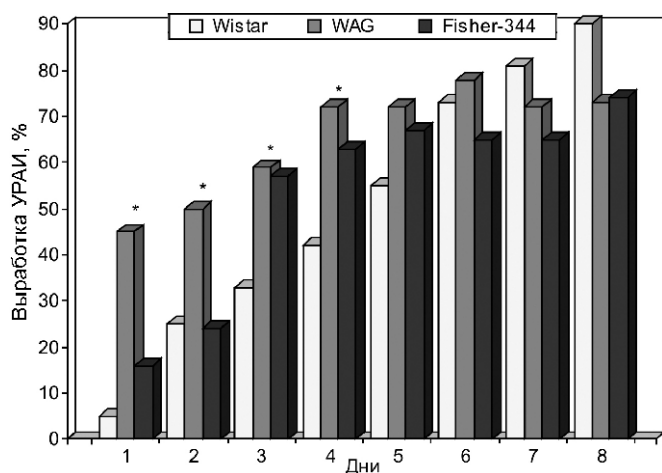


Рис. 1. Сравнительная динамика выработки УРАИ у крыс, получавших физиологический раствор (%)

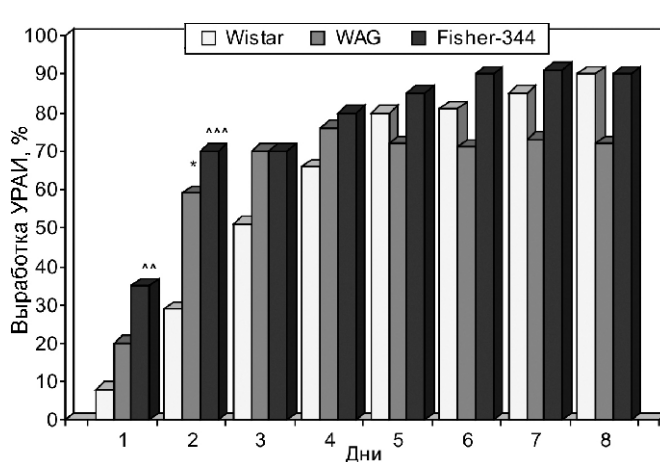


Рис. 2. Сравнительная динамика выработки УРАИ у крыс, получавших пираретам (%)

Влияние пирacetамa на распределение биогенных аминов в структурах мозга крыс линий Wistar, WAG и Fisher-344 до и после выработки УРАИ (нг/мг ткани; M±m)

Показатель, нг/мг ткани	Структуры мозга	Wistar		WAG		Fisher-344	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
5-ОТ	Кора	1,28±0,12	0,96±0,09	0,41±0,04	0,43±0,08	0,84±0,09	0,79±0,11
	Гиппокамп	0,54±0,08	0,48±0,05	0,34±0,07	0,33±0,03	0,31±0,04	0,41±0,08
	Стриатум	0,21±0,03*	0,12±0,02	0,28±0,05	0,36±0,05	0,21±0,07	0,32±0,06
5-ОИУК	Кора	0,46±0,03	0,6±0,09	0,41±0,09	0,33±0,07	0,81±0,1	0,76±0,13
	Гиппокамп	0,59±0,05	0,48±0,09	0,52±0,05***	0,26±0,04	0,43±0,06	0,42±0,08
	Стриатум	0,38±0,07	0,39±0,06	0,38±0,03	0,28±0,09	0,32±0,04	0,28±0,07
НА	Кора	0,62±0,02	0,64±0,16	0,38±0,06	0,24±0,08	0,58±0,03	0,63±0,07
	Гиппокамп	0,48±0,06	0,42±0,07	0,48±0,08	0,52±0,12	0,36±0,07	0,31±0,09
	Стриатум	0,61±0,04	0,54±0,05	0,49±0,08	0,68±0,04*	0,5±0,05	0,76±0,06**
ДА	Стриатум	11,8±0,48	14,8±0,9**	10,8±1,06	14,2±0,3**	10,7±1,12	13,6±0,26*
ДОФУК	Стриатум	0,81±0,02	0,84±0,09	0,61±0,08	0,58±0,04	0,86±0,04	0,63±0,05
ГВК	Стриатум	1,01±0,02	0,76±0,12	0,76±0,05	0,68±0,07	0,78±0,14	0,64±0,03

Примечание. Контроль — крысы, получавшие пирacetам без выработки УРАИ; опыт — крысы с выработанным УРАИ, получавшие пирacetам; * — достоверная разница между контрольными и опытными группами крыс:
 * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 (по t-критерию Стьюдента)

же день прочность УРАИ у крыс линии WAG на 30% (p<0,05) превышала аналогичный показатель крыс линии Wistar. Достоверных различий по выработке УРАИ в остальные дни опытов не наблюдалось.

Таким образом, у крыс, получавших пирacetам, «сглаживание» межлинейных различий выработки УРАИ отмечалось уже к 3-му дню опытов, в то время как у крыс, получавших физиологический раствор — только к 5-му. Однако, как и в последнем случае, крысы линии Wistar на начальных стадиях вырабатывали УРАИ медленнее, чем крысы двух других исследуемых нами линий животных.

При сравнении динамики латентного периода у крыс, получавших пирacetам, не отмечено достоверных межлинейных различий на протяжении всего периода выработки УРАИ, а среди крыс, получавших физиологический раствор, величины латентного периода у крыс линии Wistar в 1-й опытный день были в 1,55 раза выше аналогичного показателя крыс линии WAG (p<0,001) и в 1,4 раза — линии Fisher-344 (p<0,05). В 3-й опытный день величина ЛП крыс линии Wistar была достоверно в 1,47 раза выше, чем у крыс линии WAG (p<0,01), и в 1,74 раза — линии Fisher (p<0,001). В остальные дни величины ЛП не имели достоверных различий.

Таким образом, у крыс, получавших пирacetам, отмечалось «сглаживание» и по величинам латентного периода, так как у крыс линии Wistar, получавших физиологический раствор, величины ЛП были выше, нежели у крыс линий WAG и Fisher-344.

При сравнении динамики МСР у крыс, получавших пирacetам, выявлены следующие различия: в 1-й опытный день количество МСР крыс линии WAG в 6,1 раза превышало аналогичный показатель крыс линии Wistar (p<0,05) и не отличалось от такового у крыс линии Fis-

her-344. На 5-й день опытов количество МСР крыс линий WAG и Fisher-344 было достоверно (p<0,01) в 3 раза больше, чем у крыс линии Wistar. На 6-й день опытов количество МСР крыс линии WAG было в 3 раза (p<0,01), а линии Fisher-344 — в 3,69 раза (p<0,01) больше, чем линии Wistar. На 7-й день опытов число МСР у крыс линий WAG и Fisher-344 было выше в 5 раз (p<0,01), а на 8-й день — в 4 раза (p<0,001), чем у крыс линии Wistar.

Таким образом, как показали наши опыты, количество МСР у крыс линий WAG и Fisher-344, получавших пирacetам, было выше, чем количество МСР крыс линии Wistar.

Сравнение межлинейных различий (табл. 3) показало отсутствие достоверных различий в содержании 5ОТ в гиппокампе и 5ОИУК в стриатуме. В коре содержание 5ОТ у крыс линии Wistar в 2,2 раза (p<0,001) превышало концентрацию 5ОТ крыс линии WAG и не имело достоверных отличий от крыс линии Fisher-344. В свою очередь, уровень 5ОТ в той же структуре крыс линии Fisher-344 в 1,84 раза достоверно (p<0,05) превышал аналогичный показатель крыс линии WAG в той же структуре.

В стриатуме концентрация 5ОТ у крыс линии Wistar была достоверно (p<0,01) меньше, чем у крыс линии Fisher-344, и в 3 раза меньше (p<0,001), чем у крыс линии WAG.

Содержание метаболита серотонина — 5ОИУК — в коре у крыс линии WAG было в 2,3 раза достоверно меньше (p<0,001), чем у крыс линии Fisher-344, и в 1,8 раза меньше (p<0,01), чем у крыс линии Wistar. В гиппокампе концентрация 5ОИУК была также меньше, чем у крыс линии Wistar, в 1,84 раза (p<0,05), и не имела достоверных отличий от крыс линии Fisher-344.

Наименьшее значение содержания НА в коре также отмечалось у крыс линии WAG — в 2,62 раза меньше, чем у крыс линии Fisher-344 (p<0,01) и в 2,66 раза (p<0,05)

меньше, чем у крыс линии Wistar. Достоверных различий между двумя последними линиями не отмечено.

В стриатуме содержание НА крыс линии Wistar было достоверно меньше ($p < 0,05$) в 1,4 раза по сравнению с крысами линии Fisher-344 и не отличалось от крыс линии WAG, а в той же структуре уровень ДОФУК был в 1,45 раза выше, чем у крыс линии WAG, и не отличался от аналогичного показателя крыс линии Fisher-344.

Таким образом, под влиянием пиретама изменения главным образом затрагивают серотонино-норадренергический механизм, хотя и с некоторым изменением также обмена ДА.

Причиной «выравнивания» скорости выработки УРАИ под влиянием введения пиретама у крыс линии Wistar могут быть изменения в соотношении 5ОТ/НА за счет уменьшения концентрации серотонина и увеличения — НА. В результате этого происходит более быстрое формирование и извлечение памятного следа на отрицательное подкрепление. Уменьшение же индекса 5ОТ/ДА за счет снижения уровня серотонина и увеличения уровня ДА отражает, вероятно, повышение двигательной активности, что выражается в повышении МСР.

У крыс линии Fisher-344 более быстрая выработка УРАИ по сравнению с контролем также связана с изменениями в серотонин/норадренергическом механизме вследствие ускорения кругооборота серотонина и увеличения содержания НА. Влияние же пиретама, видимо, осуществляется вследствие как блокирования обратного захвата моноаминов, так и регуляции взаимодействия, прежде всего, серотонин- и норадренергической систем через опиоидергический механизм.

В отличие от крыс линий Fisher-344 и Wistar, введение пиретама крысам линии WAG не вызвало достоверных изменений в выработке УРАИ, хотя и увеличивало число межсигнальных реакций. Различия имелись и в нейрохимических механизмах. В частности, наблюдалось уменьшение метаболита серотонина — 5ОИУК — и НА с одновременным увеличением ДА. Можно думать, что повышение межсигнальных реакций связано с повышением ДА, что подтверждается данными [17], показавшими высокую плотность D2-рецепторов у крыс линии WAG.

Отсутствие улучшения выработки УРАИ, видимо, может быть связано с изменением соотношения серотонин/норадреналин. Кроме того, искусственное снижение содержания НА ухудшало обучение, а снижение уровня серотонина — ухудшало сохранение выработанных УРАИ [12]. Видимо, такие изменения в соотношении серотонин и НА связаны с тем, что крысы линии WAG менее чувствительны к морфину [1, 50, 51] и имеют меньшее содержание эндогенных опиоидов [53]. Следствием этого может быть их большая возбудимость, так как показано увеличение реакции на возрастающий по интенсивности ноцицептивный стимул у людей с низким содержанием эндогенных опиоидов и снижение таковой у людей с их нормальным содержанием [33]. Вероятно, отсутствие эффектов действия пиретама может быть связано с недостатком эндогенных опиоидов у крыс линии WAG. Примечательно также, что пиретам обладает свойством антагониста некоторых эффектов морфина [16].

В результате можно сделать вывод, что отсутствие изменений в выработке УРАИ у крыс линии WAG, полу-

чавших пиретам или физиологический раствор, связано с недостатком эндогенных опиоидов и, как следствие этого, уменьшением или отсутствием регуляции пиретамом взаимодействия моноаминергических систем.

Таким образом, под влиянием пиретама изменения затрагивают главным образом соотношение серотонин/норадреналин. Объясняя эти результаты, следует отметить четыре, на наш взгляд, интересных факта:

1) освобождение нейромедиаторов осуществляется через кальцийзависимые механизмы;

2) эффекты пиретама зависят от действия кальциевых каналов [55];

3) пиретам блокирует обратный захват НА и серотонина [48];

4) отмечено увеличение цАМФ в коре после длительного употребления пиретама [57].

Можно предполагать, что пиретам участвует в пресинаптической регуляции освобождения медиатора. В результате проникновения кальция в деполяризованное окончание активируется аденилатциклаза, превращающая АТФ в цАМФ, которая активирует протеинкиназу, фосфорилирующую белки синаптических мембран, входящих в структуру ионселективных Са-каналов, что приводит к еще большему поступлению кальция внутрь окончания. В результате этих процессов индуцируется слипание мембран синаптических пузырьков с внутренней поверхностью пресинаптической мембраны и усиливается акт выброса медиатора.

Как известно, ДА, серотонин и адреналин регулируют именно цАМФ-систему. Кроме того, есть данные, показывающие связь кальциевых и калиевых каналов с освобождением медиатора [23, 29], а также участие, в частности, серотониновых рецепторов в проводимости К- и Са-каналов [31, 41]. Но фосфорилированию могут быть подвержены не только ионселективные Са-каналы, но и К-каналы. Как было показано [7], фосфорилирование К-канала идет под действием цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы, что меняет электрическую активность и может приводить к усилению высвобождения медиатора, вызванного приходящим к окончанию потенциала действия, т.е. наблюдается усиление эффективности синаптической передачи. Кроме того, действуя как блокатор обратного захвата, пиретам также может повышать синаптическую передачу, так как этот эффект наблюдался при действии блокаторов обратного захвата серотонина [58].

Учитывая полученные нами результаты, указывающие на отсутствие проявления эффектов пиретама у крыс линии WAG, что может быть связано с недостатком у них эндогенных опиоидов, можно предполагать также, что реализация эффектов пиретама связана с генетическими различиями исследуемых линий. В частности, как показали опыты [49], -эндорфин и мет-энкефалин подавляли уровень цАМФ, и, как показали наши опыты, эффект пиретама не проявлялся именно у крыс линии WAG. Поэтому, видимо, можно предполагать, что пиретам через систему цАМФ влияет на уровень моноаминов мозга, которые, в свою очередь, связаны с опиоидергической системой.

Кроме того, выше мы уже приводили данные [16] об антагонистических свойствах пиретама к некоторым эффектам морфина. Вероятно, одним из таких свойств может быть увеличение цАМФ. Кроме того, исходя из

предположения о генетически детерминированном недостатке эндогенных опиоидов у крыс линии WAG по сравнению с линиями Wistar и Fisher-344, этим, видимо, можно объяснить невыраженность у них эффектов пирacetамa. Это предположение согласуется с данными [13, 14] о возможной реализации эффектов действия пирacetамa через геномзависимые механизмы.

После «сбоя» УРАИ у крыс линии Wistar, получавших пирacetам, наблюдалось достоверное снижение в 1,09 раза прочности УРАИ ($p < 0,05$), в то время как у животных, получавших физиологический раствор, процент УРАИ уменьшился в 1,47 раза ($p < 0,001$). У крыс линии WAG сбой привел к снижению доли правильных выполнений УРАИ в 1,31 раза у крыс, получавших пирacetам ($p < 0,001$) и в 1,72 раза у крыс, получавших физиологический раствор ($p < 0,001$). У крыс линии Fisher-344 не отмечалось достоверных изменений процента УРАИ после сбоя у крыс, получавших пирacetам, и уменьшилось в 1,27 раза у крыс, получавших физиологический раствор ($p < 0,001$).

Сравнение пяти последних предъявлений до сбоя УРАИ с пятью первыми предъявлениями после сбоя (табл. 4, рис. 3) показало снижение УРАИ у крыс линии Wistar, получавших пирacetам, в 1,16 раза ($p < 0,01$), и у получавших физиологический раствор — в 1,91 раза ($p < 0,01$). У крыс линии WAG сбой вызвал падение УРАИ в 2,5 раза ($p < 0,001$) у получавших пирacetам, и в 2,6 раза

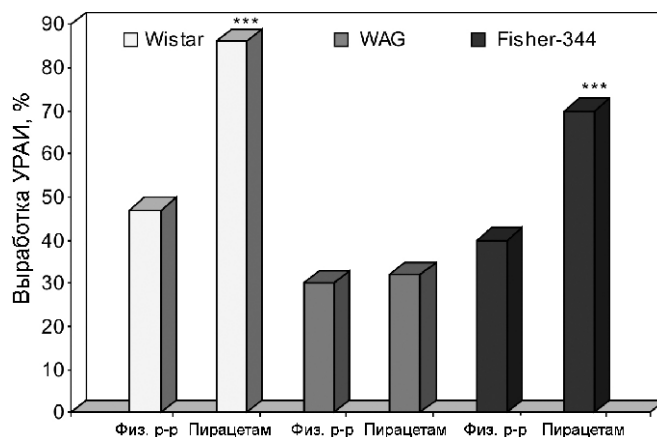


Рис. 3. Влияние пирacetамa на крыс линий Fisher-344, WAG и Wistar при «сбое» УРАИ (по 5 предъявлениям; %)

($p < 0,001$) — у получавших физиологический раствор. У крыс линии Fisher-344 произошло падение УРАИ в 1,17 раза ($p < 0,001$) у получавших пирacetам и в 2,17 раза ($p < 0,001$) — у получавших физиологический раствор.

Таким образом, введение пирacetамa оказывало протекторный эффект у крыс линии Fisher-344 и Wistar, но не оказывало влияние на крыс линии WAG.

При сравнении крыс с проведенным «сбоем» УРАИ, получавших физиологический раствор, и крыс, получавших пирacetам, выявлены следующие особенности рас-

Таблица 4
Влияние пирacetамa на крыс линий Fisher-344, WAG и Wistar при «сбое» УРАИ (по 5 предъявлениям; %)

Wistar		WAG		Fisher-344	
Физ. р-р	Пирacetам	Физ. р-р	Пирacetам	Физ. р-р	Пирacetам
47±2	86±2,6***	30±1,7	32±3,1	40±3	69,9±1***

Примечание. * — достоверная разница между крысами, получавшими физ. р-р, до и после «сбоя» УРАИ; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента)

Таблица 5
Влияние пирacetамa на распределение биогенных аминов в структурах мозга крыс линий Wistar, WAG и Fisher-344 после сбоя УРАИ (нг/мг ткани; $M \pm m$)

Показатель, нг/мг ткани	Структуры мозга	Wistar		WAG		Fisher-344	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
5-ОТ	Кора	1,99±0,16	3,36±0,12***	1,52±0,02	1,65±0,27	1,76±0,08	3,35±0,49**
	Гиппокамп	1,94±0,31	1,53±0,28	1,87±0,35	1,31±0,24	1,62±0,28	1,87±0,42
	Стриатум	0,72±0,07	2,03±0,26***	0,43±0,02	0,42±0,14	0,64±0,05	1,41±0,12***
5-ОИУК	Кора	0,22±0,03	0,55±0,04***	0,19±0,05	0,22±0,04	0,29±0,03	0,52±0,11
	Гиппокамп	0,64±0,12	0,69±0,12	0,61±0,08	0,75±0,11	0,61±0,19	0,56±0,14
	Стриатум	0,40±0,05	1,24±0,08***	0,22±0,03	0,23±0,9	0,35±0,05	0,84±0,17*
НА	Кора	0,66±0,12	0,51±0,09	0,69±0,04	0,47±0,16	0,63±0,03	0,77±0,16
	Гиппокамп	0,51±0,02	0,30±0,06	0,47±0,02	0,62±0,07	0,48±0,04	0,4±0,06
	Стриатум	0,28±0,05	0,42±0,02*	0,26±0,02	0,48±0,03***	0,17±0,01	0,39±0,02***
ДА	Стриатум	9,9±0,86	12,1±0,39*	9,6±0,4	14,1±0,4***	10,2±0,16	12,5±1,06*
ДОФУК	Стриатум	0,96±0,04	0,73±0,08	1,19±0,03	1,42±0,05***	0,83±0,08	0,93±0,18
ГВК	Стриатум	0,94±0,06	1,08±0,09	0,92±0,03	0,98±0,08	0,92±0,06	1,39±0,03***

Примечание. Контроль — крысы со «сбоем» УРАИ, получавшие физраствор; опыт — крысы со «сбоем» УРАИ, получавшие пирacetам; * — достоверная разница между контрольными и опытными группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента)

пределения исследуемых медиаторов: у крыс линии Wistar не отмечено достоверных различий в содержании 5ОТ и 5ОИУК в гиппокампе, НА — в коре и гиппокампе, ДОФУК и ГВК — в стриатуме. Вместе с тем, уровень 5ОТ увеличился в коре в 1,69 раза ($p < 0,001$) и стриатуме — в 2,82 раза ($p < 0,001$), а уровень 5ОИУК в тех же структурах — в 2,2 ($p < 0,001$) и 3,1 раза ($p < 0,001$) соответственно. Отмечено также увеличение содержания НА и ДА в стриатуме — в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,22 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контрольными животными (табл. 5).

У крыс линии WAG не обнаружено достоверных отличий от контрольных животных в содержании 5ОТ во всех изучаемых структурах мозга, 5ОИУК и НА в коре и гиппокампе, ГВК в стриатуме. В то же время отмечалось достоверное увеличение уровней НА, ДА и ДОФУК в стриатуме (1,84 раза, $p < 0,001$; 1,47 раза, $p < 0,001$; 1,19 раза, $p < 0,001$ соответственно).

У опытных крыс линии Fisher-344 отмечено повышение уровня 5ОТ в коре и стриатуме (соответственно в 1,9 раза, $p < 0,05$, и 2,2 раза, $p < 0,001$); 5ОИУК — в стриатуме (в 2,4 раза, $p < 0,05$); НА, ДА и ГВК — в той же структуре соответственно в 2,3 ($p < 0,001$), 1,23 ($p < 0,05$) и 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными животными. Других изменений в содержании исследуемых медиаторов не выявлено.

Таким образом, как показывают проведенные нами эксперименты, введение пиретама при «сбое» УРАИ оказывало протекторный эффект у крыс линий Wistar и Fisher-344 и не имело влияния на крыс линии WAG благодаря изменениям механизмов взаимодействия медиаторных систем мозга. Прежде всего, это происходит вследствие изменения соотношения 5ОТ/НА с ускорением обмена серотонина, а также, в меньшей степени, изменений обмена ДА.

Сформированное в процессе обучения на отрицательном электроболе подкреплении поведение избегания вредящего воздействия и нарушенное затем путем внесения экстренных изменений в экспериментальную среду достаточно быстро восстанавливается под действием пиретама за счет увеличения содержания серотонина в изученных структурах мозга у животных, имеющих генетически детерминированный высокий уровень содержания эндогенных опиоидов (крысы Wistar и Fisher-344). У крыс линии WAG, получавших пиретам, не произошло восстановления выработанного навыка и в структурах мозга не отмечено достоверных отличий от контрольных животных в содержании 5ОТ, 5ОИУК и НА в коре и гиппокампе. В то же время отмечено достоверное увеличение уровня НА, ДА и ДОФУК в стриатуме. Таким образом, протекторный эффект пиретама проявлялся за счет изменений механизмов взаимодействия нейромедиаторных систем мозга, в первую очередь соотношения 5ОТ/НА с ускорением обмена серотонина. Изменения этих механизмов происходили при влиянии на них эндогенной опиоидной системы, и только у животных с высоким генетически детерминированным содержанием эндогенных опиоидов наблюдалось быстрое восстановление мотивационного поведения.

Известно, что при эмоционально-болевым стрессе активируются опиоид- и ГАМКергические системы, которые могут опосредовать эффекты пиретама. Следует от-

метить, что пиретам, несмотря на структурное сходство с ГАМК не изменяет уровень ГАМК в мозге [42] и активность ГАМК-трансаминазы в стриатуме [38]. Также учитывая, что в последнее время обсуждается гипотеза о наличии в мозге собственно ноотропных рецепторов, можно предполагать, что пиретам не имеет, по крайней мере прямого, влияния на систему ГАМК.

Как было уже отмечено выше, под влиянием пиретама и опиоидов происходило повышение уровня серотонина, который играет защитную роль при стрессе, и, как отмечалось [12], снижение уровня серотонина уменьшает способность сохранения выработанных УРАИ. Ранее мы уже высказывали предположение о возможном механизме взаимодействия пиретама и опиоидов на серотонинергическую систему, в результате чего происходит облегчение проведения импульсов.

Кроме того, данные литературы [21, 45] указывают на то, что активация ГАМК-системы агонистами, ингибиторами ГАМК-трансаминазы угнетает синтез, скорость утилизации серотонина и концентрацию 5ОИУК во всех областях мозга, а активация рецепторов ГАМК стриатальной системы, расположенных на пресинаптических серотонинергических терминалах рафенигральных афферентов, может угнетать освобождение серотонина [46]. В то же время, мет-энкефалин и его аналог увеличивают содержание серотонина в стриатуме и коре [24]. Таким образом, мы видим, что пиретам, взаимодействуя с опиоидергической системой, увеличивает уровень серотонина, который подавляется системой ГАМК. Видимо, при «сбое» у животных, получавших физиологический раствор, концентрация серотонина выходит на новый уровень, поддерживаемый соотношением действия опиоид- и ГАМКергической системой, но все же недостаточный, чтобы оградить от последствий стресс-воздействия. Пиретам же, повышая уровень серотонина, оказывает, таким образом защитный эффект. В то же время, так как у крыс линии WAG имеется недостаток эндогенных опиоидов, эффект пиретама у них не проявляется.

Также после «сбоя» отмечалось и падение уровня НА что является характерным показателем стресса. [18]. Несмотря на то, что по некоторым данным пиретам может ингибировать обратный захват медиатора [48], тем самым снижая дефицит НА, видимо, этого недостаточно для полного восстановления его уровня.

После «сбоя» была также отмечена тенденция падения уровня ДА, которая может быть причиной уменьшения межсигнальных реакций. Как известно [36], при кратковременной активации ГАМК-системы *in vivo* при однократном вводе прямых и непрямых агонистов ГАМК наблюдалось угнетение нигростриарной дофаминергической системы, а также показано, что морфин и эндорфины снижают скорость индуцированного калием высвобождения ДА из срезов стриатума крыс [37].

Заключение

Нами ранее установлено [8], что у больных героиновой наркоманией в постабстинентном периоде наблюдаются резкое увеличение энкефалиназной активности и, в связи с этим, крайне низкий уровень лей-энкефалина, что является мотивационнообразующим фактором возобновления наркотизации. Кроме того, как показали

данные настоящего исследования, низкий уровень эндогенных опиоидов является фактором, препятствующим активации серотонинергической системы, необходимой для восстановления когнитивных функций. В связи с этим, как нам представляется, полученные в представленной работе данные позволяют предполагать, что наиболее эффективная коррекция мотивационного поведения больных наркоманией возможна при комплексном воздействии, с одной стороны, с целью подавления избыточной энкефалиназной активности и, таким образом, снижения катаболизма и увеличения синтеза эндогенных опиоидов, а с другой, — увеличивающем содержание серотонина в структурах мозга с целью нормализации взаимодействия эндогенной опиоидной и моноаминергических систем.

Список литературы

1. Борисова Е.В., Судаков С.К. Модулирующее влияние тиреотропин-релизинг гормона на генетически обусловленные механизмы чувствительности к морфину // Журн. высш. нервн. деят. — 1995. — Т. 45. — Вып. 6. — С. 1174—1181.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
3. Горбунова А.В. Биогенные амины ядер мозга крыс Август и Вистар при повторяющемся стрессе // Журн. ВНД. — 1998. — Т. 48, №6. — С. 1051—1057.
4. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. Обратимое нарушение реакции избегания как методическое средство для изучения действия психотропных препаратов на высшую нервную деятельность // Ж. высш. нервн. деят. — 1989. — Т. 34, №4. — С. 764—766.
5. Калюжный А.Л., Литвинова С.В., Шульговский В.В. Участие моноаминергических систем мозга в компенсаторных механизмах воздействия экспериментального стресса у крыс различных генетических линий, различающихся по чувствительности к действию морфина // Наркология. — 2006 — №7. — С. 47—53.
6. Калюжный Л.В., Козлов А.Ю., Литвинова С.В. // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1993. — Т. 116, №7. — С. 6—9.
7. Кендел Э. Клеточные основы поведения. — М., 1980.
8. Литвинова С.В., Надеждин А.В., Шульговский В.В. и др. Применение малых доз налоксона в комплексной терапии постабстинентного героинового синдрома: энкефалиназные механизмы // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2001. — №11. — С. 535—537.
9. Мирошниченко И.И., Кудрин В.С., Раевский К.С. Влияние карбидина, сульпирида и галоперидола на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга крыс // Ж. фармакол. токсикол. — 1988. — Т. 51, №2. — С. 26—29.
10. Островская Р.У., Трофимов С.С. Ноотропные свойства производных ГАМК // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1984. — №2. — С. 170—172.
11. Померанц Б. Эндорфины / Пер. с англ. — М., 1981. — С. 343—353.
12. Стайкова Р.М., Орлова Н.В., Гецова В.М. Влияние снижения норадреналина и серотонина в головном мозге на оборонительные и пищедобывательные условные рефлексы у крыс // Ж. высш. нервн. деят. — 1979. — Т. 29. — Вып. 5. — С. 962—969.
13. Тушмалова Н.А. Общебиологическая гипотеза механизмов влияния различных психотропных средств, оптимизирующих память // Ж. высш. нервн. деят. — 1994. — Т. 44. — Вып. 1. — С. 3—7.
14. Тушмалова Н.А., Безлепкина В.Г., Кокаева Ф.Ф., Газиев А.И. Влияние пирacetama на внеплановый синтез ДНК мозга // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 320. — Вып. 3. — С. 761.
15. Тюрина И.В., Русаков Д.Ю., Судаков С.К. Генетические особенности альфа2-адренергической и 52-серотонинергической систем головного мозга в реализации болевого рефлекса отдергивания хвоста и подавлении его морфином у крыс // Ж. эксп. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, №2. — С. 22—24.
16. Чиченков О.Н., Крылова И.Н., Бороздин М.Ю., Покатилов Д.В. Влияние пирacetama на эффекты наркотических анальгетиков // Ж. фармакол. и токсикол. — 1990. — Т. 53, №2. — С. 22—24.
17. Шугалев Н.П., Ямщикова Н.Г., Ставровская А.В. Поведенческие эффекты агонистов дофамина у крыс после внутристриарного введения 6-гидроксидофамина // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1994. — Т. 80, №1. — С. 132—136.
18. Юматов Е.А., Гехт К., Скоцелас Ю.Г. Субстанция Р как фактор устойчивости к эмоциональному стрессу // Ж. высш. нервн. деят. — 1984. — Т. 34, №4. — С. 771—777.
19. Bartus R., Dean R., Beer B., Lippa A. // Science. — 1982. — Vol. 217. — P. 408—417.
20. Clement H.W., Kirsh M., Hasse C., Opper C., Gemsa D., Wesemann W. Effect of repeated immobilization on serotonin metabolism in different rat brain areas and on serum corticosterone // J. Neural. Transm. — 1998. — Vol. 105, №10—12. — P. 1155—1170.
21. Didier M., Belin M.P., Aguera M. et al. Pharmacological effects of GABA on serotonin metabolism in the rat brain // Neurochem. Int. — 1985. — Vol. 7, №3. — P. 481—489.
22. Devoto P., Flore G., Pira L., Diana M., Gessa G.L. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal // Psychopharmacology (Berl.). — 2002. — Mar. — Vol. 160, №2. — P. 220—224.
23. Feuerstein T.J., Dooley D.J., Seeger W. Inhibition of norepinephrine and acetylcholine release from human neocortex by omega-conotoxin GVIA // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1990. — Feb. — Vol. 252, №2. — P. 778—785.
24. Garcia-Sevilla J.A., Ahtee L., Magnusson T., Carlsson A. Opiate-receptor mediated changes in monoamine synthesis in rat brain // J. Pharm. Pharmacol. — 1978. — Oct. — Vol. 30, №10. — P. 613—621.
25. Georgiev V., Petkova B., Kamburova T. // Докл. Българ. АН. — 1987. — 40, №8. — С. 123—126.
26. Godefroy F., Weil-Fugazza J. // Brain Res. — 1981. — Vol. 226. — P. 284—290.
27. Gouret C.J., Porsolt R., Wettstein J.G., Puech A., Soulard C., Pascaud X., Junien J.L. Biochemical and pharmacological evaluation of the novel antidepressant and serotonin uptake inhibitor 2-[3,4-Dichlorobenzyl]-2-dimethylamino-1-propanol hydrochloride // Arzneimittelforschung. — 1990. — Jun. — Vol. 40, №6. — P. 633—640.
28. Gudehithlu K.P., Tejwani G.A. // Brain Res. — 1991. — Vol. 553. — P. 294—290.
29. Hoss W., Formaniak M. Calcium channel activity in rat brain synaptosomes: effects of neuroleptics and other factors regulating phosphorylation and transmitter release // Neurochem. Res. — 1984. — Jan. — Vol. 9, №1. — P. 109—120.
30. Kachur J.F., Rosemond W.W. // Life Sci. — 1985. — Vol. 37, №26. — P. 2549—2555.
31. Katayama J., Yakushiji T., Akaike N. Characterization of the K⁺ current mediated by 5HT_{1A} receptor in the acutely dissociated rat dorsal raphe neurones // Brain. Res. — 1997 — Jan 16. — Vol. 745, №1—2. — P. 283—292.
32. Kempf E., Gill M., Lack G., Mandel P. Effect of acute morphine administration on the catecholamine metabolism of three strains of mice // Psychopharmacol. Commun. — 1976. — Vol. 2. — P. 241—250.
33. Knorr L., Almay B., Johanson F., Terenius L. Endorphins in CSF of chronic pain patients in relation to augmenting reducing response in visual averaged evoked response // Neuropsychobiology. — 1979. — Vol. 6. — P. 322—326.
34. Kosterlitz H.W., Hughes J. // Life Sci. — 1975. — Vol. 17. — P. 91—96.
35. Levine J.D., Gordon N.G. // Brain Res. — 1986. — Vol. 365, №2. — P. 377—378.
36. Lloyd K.G., Morselli P.L. Psychopharmacology of GABA-ergic drugs // Psychopharmacology: The third generation of progress / Ed. H.Y. Meltzer. — N.Y.: Raven press, 1987. — P. 183—195.
37. Loh H.H., Brase D.A., Sampath-Khanna S., Mar J.B., Way E.L., Li C.H. // Nature. — 1976. — Vol. 264. — P. 567—568.
38. Malikova L.A., Arefolov V.A. Effect of certain GABA-ergic substances on dopamine metabolism in the rat brain // Farmakol. Toksikol. — 1981. — Jan. — Vol. 44, №1. — P. 37—40.
39. Masotto C., Apud J.A., Racagni G. Neurochemical studies on GABAergic and aminergic systems in the rat brain following acute and

chronic piracetam administration // Pharmacol. Res. Commun. — 1985. — Aug. — Vol. 17, №8. — P. 749–772.

40. Montel H., Starke K., Taube H.D. Influence of morphine and naloxone on the release of noradrenaline from rat cerebellar cortex slices // Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. — 1975. — Vol. 288. — P. 427–433.

41. Nakaki T., Roth B.L., Chuang D.M., Costa E. Phasic and tonic components in 5-HT₂ receptor-mediated rat aorta contraction: participation of Ca⁺⁺ channels and phospholipase C // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1985. — Aug. — Vol. 234, №2. — P. 442–446.

42. Nalini K., Karanth K.S., Rao A., Aroor A.R. Effects of piracetam on retention and biogenic amine turnover in albino rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1992. — Aug. — Vol. 42, №4. — P. 859–864.

43. Panerai A.E., Rovati L.C. // Brain Res. — 1987. — Vol. 410. — P. 52–60.

44. Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. Supersensitivity of 5HT_{1A} autoreceptors and alpha₂-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats // Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. — 2002. — Mar. — Vol. 365, №3. — P. 210–219.

45. Scatton B., Serrano A., Nishikawa T. GABA_{mimetics} decrease extracellular concentration of 5-HIAA (as measured by in vivo voltammetry) in the dorsal raphe of the rat // Brain Res. — 1985. — Vol. 341. — P. 372–376.

46. Soubrie P., Montastruc J.L., Bourgoin S. et al. In vivo evidence for GABAergic control of serotonin release in the cat substantia nigra // Eur. J. Pharmacol. — 1981. — Vol. 69. — P. 483–488.

47. Stancheva S.L., Alova L.G. Effect of centrophenoxine, piracetam and aniracetam on the monoamine oxidase activity in different brain structures of rats // Farmakol. Toksikol. — 1988. — May. — Vol. 51, №3. — P. 16–18.

48. Stancheva S.L., Alova L.G. Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging. Effects of nootropic drugs // Gen. Pharmacol. — 1994. — Sep. — Vol. 25, №5. — P. 981–987.

49. Stefano G.B., Catapane E.J., Kream R.M. Characterization of the dopamine stimulated adenylate cyclase in the pedal ganglia of *Mytilus edulis*: interactions with etorphine, beta-endorphin, DALA, and

methionine enkephalin // Cell. Mol. Neurobiol. — 1981. — Mar. — Vol. 1, №1. — P. 57–68.

50. Sudakov S.K., Borisova E.V., Lyupina Y.V. Influence of inheritance and fostering on sensitivity to effects of morphine on nociception and locomotor activity in two inbred rat strains // Neuropharmacology. — 1996. — Vol. 35, №8. — P. 1131–1134.

51. Sudakov S.K., Goldberg S., Borisova E., Surkova L., Turina I., Rusakov D., Elmer G. Differences in morphine reinforcement property in two inbred rat strains: associations with cortical receptors, behavioral activity, analgesia and the cataleptic effects of morphine // Psychopharmacology. — 1993. — Vol. 112. — P. 183–188.

52. Summers C.H., Larson E.T., Summers T.R., Renner K.J., Greenberg N. Regional and temporal separation of serotonergic activity mediating social stress // Neuroscience. — 1998. — Nov. — Vol. 87, №2. — P. 489–496.

53. Takeshige C. // Synaptic Transmission in Accupuncture Analgesia / Ed. Takeshige C. — 1992. — P. 296.

54. Van den Berg C.L., Lamberts R.R., Wolterink G., Wiegant V.M., Van Ree J.M. Emotional and footshock stimuli induce differential long-lasting behavioural effects in rats; involvement of opioids // Brain Res. — 1998. — Jul 13. — Vol. 799, №1. — P. 6–15.

55. Verbnyi Ya.I., Derzhiruk L.P., Mogilevskii A.Ya. Piracetam-induced changes in the functional activity of neurons as a possible mechanism for the effects of nootropic agents // Neurosci. Behav. Physiol. — 1996. — Nov. — Vol. 26, №6. — P. 507–515.

56. Wang G.J., Volkow N.D., Fowler J.S. et al. Dopamine D₂ receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone precipitated withdrawal // Neuropsychopharmacology. — 1997. — Feb. — Vol. 16, №2. — P. 174–182.

57. Weth G. The influence of piracetam on the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentration in the brain and colon of guinea pigs // Arzneimittelforschung. — 1983. — Vol. 33, №6. — P. 812–814.

58. Wong D.W., Threlked P.G., Robertson D.W. Affinities of fluoxetine its enantiomers and other inhibitors of serotonin uptake for subtypes of serotonin receptors // Neuropsychopharmacology. — 1991. — Vol. 5, №1. — P. 43–47.

THE PIRACETAM ACTION TO MONOAMINERGIC AND ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM INTERACTION IN RATS WITH DIFFERENT SENSITIVENESS TO MORPHINE

LITVINOVA S.V., KALIUZHNIY A.L., INOZEMTSEV A.N., SHULGOVSKIY V.V.

In current study was investigated action of piracetam — as antagonist to some morphine effects and well-known nootropic drug for correction of behaviour disturbance («sboi») in 3 rat strains with different sensitiveness to morphine. Piracetam injection showed protected action to Wistar and Fisher rats but such effects wasn't registered to WAG rats by means of interaction changes of neurotransmitter brain systems. Low level of endogenous opioids counteract of serotonergic system activation, so cognitive function repairing in WAG rats was insufficient. Obtained data has showed, that effective behaviour correction of patients with narcotic dependence may be realized via increasing of serotonin and endogenous opioids synthesis as well.