

А. В. Калуев, М. А. Филоненко, Л. А. Громов

Нейромедиаторные механизмы действия коразола

В работе анализируются нейротропные свойства ГАМК-литического соединения коразола в микро и макро дозах. Обсуждаются его «классические» анксиогенные и судорожные эффекты в дозах свыше 10 мг/кг (системно), а также описанные в ряде работ «анксиолитические» свойства в дозах менее 2 мг/кг. Учитывая связь анксиогенности и конвульсивности препаратов, в модели коразол-индуцированных (90 мг/кг) судорог у мышей исследовались эффекты предварительного введения малой «анксиолитической» дозы коразола (1 мг/кг). Однако снижения судорожных реакций не обнаруживалось. Коразол даже в малой дозе оказывал потенцирующее действие на коразол-индуцированные судороги, что позволяет поставить под сомнение ГАМК-тропную гипотезу его позитивного действия в малых дозах. Наиболее сильный потенцирующий эффект обнаруживался для реакции Штраубе, отражающей степень возбуждения спинальных мотонейронов, ответственных за тонус мышц хвоста. Вероятно, данные эффекты можно связать с действием 1 мг/кг коразола на локализованные в спинном мозге ГАМК-рецепторы. В работе обсуждаются другие возможные механизмы медиаторного действия коразола (в том числе глицин-, НМДА-, опиоид-, серотонин-, холин- и катехоламинергические), свидетельствующие о многообразии рецепторных мишеней для его нейротропного действия.

Коразол, ранее применявшийся в качестве аналептика [8], благодаря способности вызывать судороги широко используется в экспериментальной нейрофармакологии в качестве хемоконвульсанта как при скрининге потенциальных противосудорожных лекарственных средств, так и при изучении механизма действия уже существующих антиконвульсантов [3, 5]. В настоящее время коразоловые судороги, особенно их клонический компонент, рассматриваются в качестве экспериментальной модели малых эпилептических припадков (petit mal) [9]. В связи с этим логично предположить, что изучение механизмов действия коразола может приблизить к пониманию патогенеза petit mal и, соответственно, позволит усовершенствовать терапию этого заболевания.

Известно, что коразол является блокатором хлорного ионофора ГАМК_A-бензодиазепинового хлорионофорного комплекса (ГАМК-БДК) [10, 13, 23, 30, 37]. Показано также, что коразол, в зависимости от дозы, может связываться не только с собственным местом на ионофоре, но и с местами связывания целого ряда других лигандов ГАМК-БДК, в том числе других циклических хемоконвульсантов [13, 22, 30, 37].

Коразол способен вызывать не только судороги, но и тревожное состояние при системном введении в малых дозах (10–20 мг/кг), обычно используемых для коразолового киндинга (при длительном введении конвульсанта

в малых дозах наблюдается функциональная кумуляция, вызывающая состояние повышенной судорожной готовности головного мозга) [31, 28]. Этот процесс развития тревоги и страха можно объяснить угнетением ГАМК-ергической синаптической передачи и возникающим дисбалансом между функциональным состоянием тормозных и возбуждающих нейромедиаторных систем. Однако, исходя из этих представлений, нельзя объяснить способность коразола уменьшать тревожность при использовании конвульсанта в очень малых дозах (менее 2 мг/кг) [31]. В настоящее время неизвестно, опосредованы ли анксиолитические свойства малых доз коразола ГАМК-БДК. Пытаясь ответить на этот вопрос, мы провели исследование влияния предварительных инъекций микродоз коразола на течение коразоловых судорог (90 мг/кг).

Методика

Опыты проведены на 50 самцах белых нелинейных половозрелых мышей массой 18–24 г разведения Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном водно-пищевом рационе. В контрольную и опытную группы животные (по 25 мышей) отбирались случайным образом. Мышам опытной группы внутрибрюшинно вводили микродозы коразола (1 мг/кг, *Pentylenetetrazole*, фирмы «Sigma», США) за 30 мин до его введения в судорожной дозе (90 мг/кг). Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора. За животными наблюдали в течение 50 мин после инъекции судорожной дозы коразола. Учитывали время появления и количество подергиваний или прыжков (1 балл), орорациальных судорог (2 балла), приступов клонических (4 балла) и тонических (5 баллов) судорог, наличие повторных тонических судорог (6 баллов), а также время наступления остановки дыхания и смерти (7 баллов). Кроме того, учитывали время наступления и количество проявлений симптома Штраубе — вертикального подъема хвоста (3 балла), а также общее количество животных, продемонстрировавших указанные выше стадии судорог (в процентах). Статистическую обработку результатов проводили при помощи критерия *t* Стьюдента при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные нами результаты, представленные в таблице, указывают на то, что микродоза коразола (1 мг/кг) не приводит к снижению судорожной активности, как это можно было ожидать, исходя из сведений о ее анксиолитических свойствах [31] и тех представлений, которые предполагают наличие противосудорожных свойств у препаратов — анксиолитиков [21, 30]. Скорее наоборот, на уровне тенденции (и достоверно для симптома Штраубе) обнаруживается потенцирование судорожного ответа животных под влиянием предварительного введения микродоз коразола. Известно, что симптом Штраубе характеризует степень возбуждения спинальных мотонейронов, ответственных за регуляцию тонуса мышц хвоста [5]. Потенцирование проявлений этого симптома можно связать с действием коразола на рецепторы ГАМК, локализованные непосредственно в спинном мозге [4,

14]. Учитывая последние данные о солокализации на поверхности вставочных нейронов спинного мозга ГАМК и глициновых рецепторов, можно предположить, что под действием коразола нейроны становятся нечувствительными не только к тормозному действию ГАМК, но и глицина. На изолированном спинном мозге лягушки показано, что коразол предотвращает развитие гиперполяризации мембраны мононейронов, обусловленной действием таких тормозных аминокислот как ГАМК, таурин, глицин [16]. Возможно, коразол взаимодействует с ГАМК-БДК, не только препятствуя развитию деполяризации мембраны под влиянием ГАМК и экзогенных агонистов ГАМК-БДК, но и увеличивает сродство хлорного канала к коразолу.

Потенцирование судорожного действия коразола происходит, по нашим результатам, лишь на уровне спинного мозга. Анксиолитическое действие малых доз коразола трудно объяснить. В литературе нет сведений о нейромедиаторных механизмах анксиолитического действия малых доз коразола. Поэтому рассмотрим участие нейротрансмиттерных систем в развитии тревожности и судорог, вызванных этим соединением.

К возникновению тревожности и судорог, как известно, приводит активация рецепторов возбуждающих аминокислот [11]. В настоящее время среди антагонистов этих рецепторов проводится активный поиск новых противосудорожных средств [24]. Антагонисты НМДА-рецепторов обладают также анксиолитическими свойствами, хотя и уступают по своей активности бензодиазепинам [15, 24]. Исследования последних лет показали, что коагонистом НМДА-рецепторов является глицин. На этом рецепторе выявлен глицинБ-сайт связывания, нечувствительный к стрихнину [20].

Влияние предварительного введения 1 мг/кг коразола на судороги, вызванные им в дозе 90 мг/кг (n = 25)

Показатель	Контроль	Опыт	% от контроля
Наступление первого подергивания или прыжка (мин)	2,54±0,32 (100,0)	2,48±0,44 (100,0)	97,6 (100,0)
Наступление орорациальных судорог (мин)	4,41±0,53 (100,0)	4,06±0,34 (100,0)	92,1 (100,0)
Наступления реакции Штраубе (мин)	5,77±1,38	4,87±1,23	84,4
Число реакций Штраубе	2,48±0,44 (84,0)	5,04±0,98* (80,2)	203,2 (100,3)
Наступление клонических судорог (мин)	4,55±0,69	5,83±1,14	128,1
Число клонических судорог	3,00±0,31 (96,0)	2,52±0,34 (96,2)	84,0 (100)
Наступление тонических судорог (мин)	13,75±2,61	14,60±1,69	106,2
Число тонических судорог	0,80±0,11	0,56±0,12	70,0 (138,5)
Повторные тонические судороги	52,0±10,0 (4,0)	73 (8,0)	200,0
Смертность (%)	52,1±10,2	72,3±9,1	138,8
Общая сумма баллов по стадиям	15,64±1,43	18,48±1,28	118,1

Примечание. *P<0,05, в скобках указано число продемонстрировавших показатель животных (в процентах).

Можно предположить, что анксиогенное и конвульсивное действие коразола также опосредовано НМДА-рецепторами. Так, выраженность обусловленной коразолом (15 и 30 мг/кг) тревожности значительно уменьшается при использовании блокатора НМДА-ассоциированных глициновых рецепторов 7-хлорокинуреновой кислоты [18]. Производные 7-хлорокинуреновой кислоты, также являющиеся антагонистами НМДА-ассоциированных глициновых рецепторов, оказывают противосудорожное действие в тесте коразоловых судорог [27]. Аналогичный эффект оказывает и антагонист НМДА-рецепторов LY 274614 [38].

Исходя из общих закономерностей поддержания гомеостаза можно предположить усиление опиоидергической передачи в ответ на активацию нейронов возбуждающих аминокислот. Действительно, под влиянием коразола происходит дозозависимое усиление экспрессии в гиппокампе гена проэнкефалина, и этот эффект предотвращается инъекцией антагониста НМДА-рецепторов LY 274614 [38].

Опиоидергическая система является как нейромедиаторной, так и нейромодуляторной, контролируя функциональное состояние классических нейромедиаторных систем [6]. Возможно, опосредованной НМДА-рецепторами активацией опиоидергической системы можно объяснить снижение уровня высвобождения в гиппокампе серотонина, наблюдаемое у животных с повышенной тревожностью, вызванной введением коразола (15 и 30 мг/кг) [19]. О том, что вызванные коразолом тревожность и судороги обусловлены угнетением серотонинергической системы говорит и тот факт, что ингибитор синтеза серотонина парахлорфенилаланин вызывает у животных моторную гиперактивность и агрессивность, а также резко ухудшает течение коразоловых судорог. В то же время предшественник серотонина 5-окситриптофан уменьшает интенсивность и сокращает продолжительность вызванного коразолом судорожного припадка [2]. Истощение запасов серотонина в мозге понижает порог судорожной активности, а усиление серотонинергической передачи повышает его в различных экспериментальных моделях [11].

О роли серотонинергической системы в механизмах анксиогенеза и эпилептогенеза судить достаточно сложно. С одной стороны, блокатор обратного захвата серотонина флуоксетин, обладающий анксиолитическими свойствами, уменьшает возбуждающее действие коразола на электрическую активность головного мозга [25]. Способностью устранять тревожность обладают агонисты 5HT_{1A} рецепторов [1]. С другой стороны, агонисты 5HT_{1B} рецепторов серотонина проявляют анксиогенное действие, возможно, из-за локализации этих рецепторов. 5HT_{1B} серотониновые рецепторы расположены пресинаптически, и их активация сопровождается угнетением высвобождения серотонина [1]. Не исключено, что тревожность и судороги, вызванные коразолом, имеют разную нейрохимическую основу. Так, агонист 5HT_{1B}/2C серотониновых рецепторов 1-(3-хлорфенил)-пиперазин (mCPP) вызывает тревожность как у людей, так и у животных. Анксиогенное влияние mCPP дозозависимо блокирует антагонист 5HT_{2A}/2C рецепторов метизергид [36]. Более того, животным, отличающимся mCPP от физиологического раствора и коразол от физиологического раствора, можно было

заменить коразолом на mCPP и наоборот [36]. Однако этот же mCPP обладает противосудорожным действием в модели коразоловых судорог [35]. Авторы считают, что антиконвульсивный эффект mCPP связан с воздействием на 5HT_{2C} рецепторы. Из этого следует, что обусловленная коразолом тревожность может быть связана с активацией 5HT_{1B} серотониновых рецепторов.

Из данных литературы трудно сделать однозначный вывод о роли холинергической системы в психотропных эффектах коразола. Введение ингибитора холинэстеразы неостигмина в таламус приводит к возникновению тремора и снижению порога миоклонических, клонических и тонических коразоловых судорог [26]. Такое проконвульсивное влияние блокатора холинэстеразы вполне понятно, так как давно известна способность активаторов холинергической системы (как агонистов холинорецепторов, так и блокаторов холинэстеразы, в т.ч. ФОС) вызывать судороги [11]. То, что неостигмин усиливает судорожное действие коразола, может свидетельствовать об активации холинергической медиации конвульсантом. В пользу этого говорит усиление высвобождения ацетилхолина в гиппокампе при уменьшении тормозного ГАМК-ергического влияния, обусловленного как блокатором ГАМК-БДК К (5–50 мг/кг), так и ингибитором синтеза ГАМК изониазидом [32]. Может ли опиоидергическая система каким-либо образом участвовать во взаимодействии холин- и ГАМК-ергической систем? Исходя из наших работ [7] и данных литературы [11] можно было бы ожидать проконвульсивного действия М-холиномиметиков, так как эти соединения повышают содержание опиоидных нейропептидов в мозге и крови. В то же время известно, что при определенных условиях опиоидные нейропептиды способны генерировать судорожные разряды [6].

Угнетение коразолом активности ГАМК-ергической системы должно активировать дофаминергическую и адренергическую системы. Действительно, коразол вызывает увеличение синтеза в голубом пятне (скоплении норадренергических нейронов) тирозин-гидроксилазы и белка, обеспечивающего обратный захват норадреналина [34]. Коразол дозозависимо увеличивает активность дофамин-β-гидроксилазы [17], что также свидетельствует в пользу активации адренергической медиации под влиянием хемоконвульсанта. При действии последнего наблюдается также активация синтеза тирозин-гидроксилазы в скоплении дофаминергических нейронов в области черной субстанции [34]. Коразол увеличивает внеклеточное содержание дофамина в коре, но не в *nucleus accumbens* [12]. Этот процесс опосредует серотонинергическая система, так как антагонисты 5HT₃ рецепторов предотвращают развитие этих изменений в содержании дофамина [12].

Исходя из этих данных логично было бы предположить наличие у блокаторов дофаминовых рецепторов противосудорожного и анксиолитического действия. Однако антагонисты дофаминовых рецепторов ремексиприд, раклоприд и галоперидол не влияют на течение коразоловых судорог [10, 29]. В то же время агонист D₁/D₂-рецепторов апоморфин и агонист D₁-рецепторов SKF 38393 являются эффективными противосудорожными соединениями в тесте коразоловых судорог [29]. Наличие у активаторов дофаминергической передачи одновременно анксиогенных [33] и антикон-

вульсивных свойств [29] еще раз свидетельствует о различной нейрохимической природе тревожности и судорог, обусловленных действием коразола.

Вышеизложенное свидетельствует о многообразии нейрохимических механизмов психотропного действия коразола. Укажем не еще одно важное обстоятельство. Коразол известен как активатор экспрессии гена *c-fos* в целом ряде мозговых структур [38]. Не исключено, что механизмы действия коразола в какой-то степени опосредованы продуктами экспрессии данного гена. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований показывает, что изучение влияния коразола на различные нейромедиаторные системы позволяет глубже понять природу ангиогенеза и эпилептогенеза.

Выводы

1. Однократное предварительное введение коразола в дозе 1 мг/кг не приводит к снижению интенсивности судорог у мышей, вызванных введением коразола в дозе 90 мг/кг.
2. Инъекция микродоз коразола (1 мг/кг) приводит к усилению судорожной активности этого конвульсанта, что может свидетельствовать о вызываемых им изменениях в состоянии ГАМК_A-рецепторного комплекса в сторону увеличения сродства к его антагонистам.
3. Отсутствие противосудорожного действия микродоз коразола позволяет поставить под сомнение гипотезу о ГАМК-тропной природе этого феномена.

A. V. Kalueff*, M. A. Filonenko, L. A. Gromov****

NEUROMEDIATORY MECHANISMS OF CORAZOLE ACTION

Present paper analyses the known neurotropic effects of GABA-lytic agent corazole (pentylentetrazole), including both «traditional» anxiogenic convulsant properties at systemic doses > 10 mg/kg and reported recently its anxiolytic effects in doses < 2 mg/kg. Understanding the relations between anxiogenic and convulsant properties of a drug, we studied possible effects of pre-treatment by «anxiolytic» dose of corazole (1 mg/kg i.p.) on corazole-induced convulsions at systemic dose of 90 mg/kg in mice. Despite the expectations, small dose of corazole (1 mg/kg) did not reduce convulsions but rather increased them. This result challenges the hypothesis of possible GABA-ergic mechanisms of «positive» effects of corazole in small doses.

The potentiation effects were particularly marked for Straube symptom. The symptom is believed to reflect the excitation of inhibitory spinal motoneurons responsible for tail muscles tonus. Perhaps, corazole at a systemic dose of 1 mg/kg can influence separately on the GABA-receptors located in spinal motoneurons or cells of origin of supraspinal pathways. Other possible neuromediatory (including glycine-, glytamate-, opioid-, choline- and monoaminergic) mechanisms for corazole action are discussed to illustrate the mosaic of its neurotropic properties.

**Centre for Physiology and Biochemical Research,
Kiev, Moscow;*

***Institute of Pharmacology and Toxicology,
Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамец И.И.* Типы серотониновых рецепторов, их функциональная роль и участие в действии психофармакологических средств // Фармакология и токсикология. — 1990. — **53**, № 5. — С. 70-75.
2. *Авакян Р.М.* О роли стриатума во влиянии серотонинергических веществ на течение коразоловых судорог у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1976. — **82**, № 7. — С. 789-792.
3. *Биоскрининг.* Лекарственные средства / Под ред. А.В. Стефанова. — К. : Авиценна, 1998. — С. 21-33.
4. *Веселкин Н.П., Адашина В.О., Рио Ж.П., Реперант Ж.* Существование нейротрансмиттеров в синаптических окончаниях тормозных синапсов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — **85**, № 4. — С. 515-522.
5. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
6. *Громов Л.А.* Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 247 с.
7. *Жила В.А., Гаценко Г.Н., Громов Л.А.* Биохимический антагонизм холинолитиков и холиномиметиков на уровне опиятной системы // Фармакология и токсикология. — 1991. — **54**, № 6. — С. 14-16.
8. *Ковтуненко В.О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. — К.: Перун, 1997. — 464 с.
9. *Лаврецкая Э.Ф.* Фармакологическая регуляция психических процессов. — М., 1985. — 156 с.
10. *Латин И.П.* Фармакологические различия между кинурениновыми и коразоловыми судорогами (участие ГАМК-Б-рецепторов и дофамина) // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — **61**, № 2. — С. 20-22.
11. *Мелдрум Б.* Нейромедиаторы и эпилепсия В кн. Нейротрансмиттерные системы / Под ред. Н. Дж. Легга. — М.: Медицина, 1982. — С. 164-179.
12. *Bassareo V., Tanda G., Petromilli P., Giua C., Di Chiara G.* Non-psychostimulant drugs of abuse and anxiogenic drugs activate with differential selectivity dopamine transmission in the nucleus accumbens and in the medial prefrontal cortex of the rat // Psychopharmacology (Berl). — 1996. — **124**, № 4. — С. 293-299.
13. *Bloom P., Madeja M., Mushhoff U., Spectmann E.-J.* Effects of pentylentetrazole on GABA receptors expressed in oocytes of *Xenopus laevis*: extra- and intracellular sites of action // Neurosci. Lett. — 1996. — **205**. — P. 115-118.
14. *Carlton S.M., Zhou S., Coggeshall R.E.* Peripheral GABA(A) receptors: evidence for peripheral primary afferent depolarization // Neuroscience. — 1999. — **93**, № 2. — P. 713-722.
15. *Danysz W., Parsons C.G.* Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications // Pharmacol. Rev. — 1998. — **50**, № 4. — P. 597-664.
16. *Davidoff R.A., Hackman J.C.* Pentylentetrazol and reflex activity of isolated frog spinal cord // Neurology. — 1978. — **28**, № 5. — P. 488-494.
17. *De Roeck J., van Bockstaele M., De Potter W.P.* The effect of pentylentetrazol on the levels of dopamine-beta-hydroxylase in the cerebrospinal fluid of rabbits: a dose-dependent relationship // Neurosci Lett. — 1983. — **35**, № 1. — P. 65-70.
18. *De Souza M.M., Schenberg L.C., de Padua Carobrez A.* NMDA-coupled periaqueductal gray glycine receptors modulate anxiolytic drug effects on plus-maze performance // Behav Brain Res. — 1998. — **90**, № 2. — P. 157-165.
19. *File S.E., Curle P.F., Baldwin H.A., Neal M.J.* Anxiety in the rat is associated with decreased release of 5-HT and glycine from the hippocampus // Neurosci Lett. — 1987. — **83**, № 3. — P. 318-322.
20. *Kleckner N.W., Dingledine R.* Requirement for glycine in activation of NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes // Science. — 1988. — **214**. — P. 835-837.
21. *Lippa A.S., Nash P.A., Greenblatt E.N.* Pre-clinical neuropsychopharmacological testing procedures for anxiolytic drugs // Pharmacology (Anxiolytics). — 1979. — **3**. — P. 41-66.

22. *Macdonald R.L., Olsen R.W.* GABA-A receptor channels // Annual Rev. Neurosci. — 1994. — **17**. — P. 569-602.
23. *Maksay G., Simonyi M.* Kinetic regulation of convulsant (TBPS) binding by GABAergic agents // Mol. Pharmacol. — 1986. — **30**. — P. 321-328.
24. *Matheus M.G., Nogueira R.L., Carobrez A.P. et al.* Anxiolytic effect of glycine antagonists microinjected into the dorsal periaqueductal grey // Psychopharmacology. — 1994. — **113**. — P. 565-569.
25. *Matsubara M., Suzuki S., Miura K. et al.* A study of the effects of antidepressants on the GABA_A receptor and its complex based on the drug actions on the power-spectral changes of rat hippocampal EEG induced by GABA antagonists and inverse agonists // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. — 1997. — **17**, № 2. — P. 75-83.
26. *Miller J.W., Gray B.C., Bardgett M.E.* Characterization of cholinergic regulation of seizures by the midline thalamus // Neuropharmacology. — 1992. — **31**, № 4, — P. 349-356.
27. *Nichols A.C., Yielding K.L.* Anticonvulsant activity of 4-urea-5,7-dichlorokynurenic acid derivatives that are antagonists at the NMDA-associated glycine binding site // Mol. Chem. Neuropathol. — 1998. — **35**, № 1-3. — P. 1-12.
28. *Nutt D.J.* The pharmacology of human anxiety // Pharmacological therapy. — 1990. — **47**. — P. 233-266.
29. *Ogren S.O., Pakh B.* Effects of dopamine D1 and D2 receptor agonists and antagonists on seizures induced by chemoconvulsants in mice // Pharmacol. Toxicol. — 1993. — **72**, № 4-5. — P. 213-220.
30. *Ramanyaneyulu R., Ticku M.K.* Interactions of pentamethylenetetrazole and tetrazole analogues with the picrotoxin site of benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex // Eur. J. Pharmacol. — 1984. — **98**. — P. 337-345.
31. *Rodgers R.J., Cole J.C., Aboualfa K., Stephenson L.H.* Ethopharmacological analysis of the effects of putative “anxiogenic” agents in the mouse elevated plus-maze // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. — 1995. — **3**. — P. 1-9.
32. *Serra M., Dazzi L., Cagetti E. et al.* Effect of pentylenetetrazole-induced kindling on acetylcholine release in the hippocampus of freely moving rats // J. Neurochem. — 1997. — **68**, № 1. — P. 313-318.
33. *Simon P., Panissaud C., Costentin J.* Anxiogenic-like effects induced by stimulation of dopamine receptors // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1993. — **45**, № 3. — P. 685-690.
34. *Szot P., White S.S., Veith R.C.* Effect of pentylenetetrazol on the expression of tyrosine hydroxylase mRNA and norepinephrine and dopamine transporter mRNA // Brain. Res. Mol. Brain Res. — 1997. — **44**, № 1. — P. 46-54.
35. *Upton N., Stean N., Middlemiss D., Blackburn T., Kennett G.* Studies of the role of 5-HT_{2C} and 5-HT_{2B} receptors in regulating generalised seizure threshold in rodents // Eur. J. Pharmacol. — 1998. — **359**, № 1. — P. 33-40.
36. *Wallis C.J., Lal H.* A discriminative stimulus produced by 1-(3-chlorophenyl)-piperazine (mCPP) as a putative animal model of anxiety // Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1998. — **22**, № 3. — P. 547-565.
37. *Yoon K.W., Covey D.F., Rothmans S.M.* Multiple mechanisms of picrotoxin block of GABA-induced currents in rats hippocampal neurons // J. Physiol. — 1993. — **464**. — P. 423-439.
38. *Zhu Y.S., Inturrisi C.E.* Metrazole induction of c-fos and proenkephalin gene expression in the rat adrenal and hippocampus: pharmacological characterization // Brain Res. Mol. Brain Res. — 1993. — **20**, № 1-2. — P. 118-124.

*Центр физиол.-биохим. проблем,
Киев, Москва;*

*Ин-т фармакологии и токсикологии
АМН Украины, Киев*

*Материал поступил
в редакцию 24.04.2000*