

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ МОТИВАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ И ОБУЧЕНИЯ

© 2003 г. А.П. Салей, М.И. Рецкий

Воронежский государственный университет

В обзоре представлена информация о роли оксида азота в механизмах реализации физиологических функций организма. Рассматривается его участие в формировании механизмов пищевого и пищевого поведения, обучения и памяти. Обсуждается взаимодействие оксида азота с медиаторными системами и нейропептидами.

В конце XX столетия было установлено, что в любом живом организме в довольно больших концентрациях образуется оксид азота (NO). Дальнейшее изучение его биологической роли позволило установить, что оксид азота – газообразный мессенджер, играющий роль универсального модулятора разнообразных функций организма, включая регуляцию дыхания, поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса организма, активности макрофагов, экспрессии генов, пластичности нервной ткани, памяти, высвобождения нейротрансмиттеров [1, 2, 3, 4]. Оксид азота выполняет роль нейромодулятора не только в центральной нервной системе, но и в нервно-мышечных синапсах [5, 6]. Впервые он был выделен из эндотелия сосудов, как сосудорасширяющий фактор [7, 8].

Оксид азота образуется в организме из L-аргинина в результате присоединения молекулярного кислорода к азоту в гуанидиновой структуре этой аминокислоты при участии различных стереоспецифических изоформ фермента NO-синтазы через промежуточную стадию N^ω-гидрокси-L-аргинина; другим продуктом реакции является L-цитруллин [6, 9]. Благодаря неспаренному электрону на одной из молекулярных орбит молекула оксида азота обладает свойствами свободного радикала и вследствие этого он очень лабилен и имеет период полураспада всего 0,05-1 секунду. Расстояние его диффузии NO при проникновении через клеточные мембраны не превышает 30 мкм [1, 10, 11].

Показано, что синтез оксида азота осуществляется с участием фермента NO-синтазы (КФ 1.14.13.39). В настоящее время идентифицированы три основные изоформы NO-синтазы, каждая из которых кодируется собственным геном [12, 13, 14]. Две изоформы получили название – конститутивные. Одна из них, эндотелиальная (eNOS, тип III), впервые была идентифицирована в эндотелии кровеносных

сосудов, другая была обнаружена в нервной ткани – нейрональная (nNOS, тип I). Конститутивные изоформы NO-синтазы экспрессированы в эндотелиоцитах, нейронах и других клетках.

Третья изоформа NO-синтазы – индуцибельная (iNOS, тип II) была выявлена в цитоплазме иммунных, эпителиальных, печеночных, гладкомышечных и других клеток. Она в отличие от nNOS и eNOS, не экспрессируется постоянно (конститутивно). Индуцибельная кальций независимая NO-синтаза синтезируется в течение 6-8 часов в ответ на действие цитокинов, эндо- или экзотоксинов.

Нейрональная и индуцибельная форма фермента содержится в основном в цитозоле клетки, а эндотелиальная синтаза связана с клеточными мембранами.

Образование избыточных количеств оксида азота зависит от различных изоформ NO-синтазы. Высокая активность этого фермента ведет к накоплению NO и инициации патологических процессов в клетке (ингибирование митохондриальных ферментов, повреждение ДНК и др.) [11, 13].

Активность эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция. Их наличие является необходимым для проявления активности eNOS и nNOS и необязательно для индуцибельной изоформы NO-синтазы [15].

Увеличение продукции оксида азота происходит пропорционально поступлению в цитоплазму ионов Ca²⁺. Главный фактор, инактивирующий оксид азота – супероксидный радикал. В результате его взаимодействия с молекулой NO происходит образование высокоактивных радикалов – нитропероксильного и гидропероксильного. При истощении своего основного субстрата L-аргинина, NO-синтаза сама может генерировать супероксидный радикал [16].

Факторами стимулирующими вход кальция в клетку и тем самым повышающими кальций-за-

висимую активность фермента являются ацетилхолин, серотонин, глутамат, АДФ и другие биологически активные вещества [1, 17].

По данным J.Garthwaite [18] определенное значение в реализации функций NO имеет нейромедиатор глутамат. В синапсах он влияет на AMPA (A), рецепторы, что приводит к деполяризации плазматической мембраны и открытию NMDA(N) каналов. Через них в клетку поступает кальций, который и активирует нейрональную изоформу NO-синтазы. При этом образуется значительное количество оксида азота, который активирует гуанилатциклазу и синтез цГМФ, что приводит к еще большему выделению глутамата и, как следствие, повышение эффективности синаптической передачи.

Активируясь при увеличении концентрации внутриклеточного кальция в ответ на стимуляцию рецепторов одним из медиаторов, NO-синтаза в течение нескольких секунд синтезирует небольшие (пикомолярные) количества оксида азота, принимая участие, таким образом, в передаче физиологического сигнала [13]. При этом ионы Ca^{2+} должны предварительно связаться с кальмодулином, который является цитоплазматическим рецептором [9].

Для изучения роли NO в реализации физиологических функций используются как донаторы, так и ингибиторы образования оксида азота. Различные ингибиторы блокируют разные изоформы NO-синтазы. В качестве конкурентного ингибитора фермента чаще используется N^G -мометил-L-аргинин (L-NMMA), N^G -нитро-L-аргинин (L-NNA), метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME), аминугуанидин, который селективно ингибирует индуцибельную NO-синтазу. Предотвращают её индукцию и глюкокортикоиды. В качестве донаторов оксида азота наиболее часто используются L-аргинин, нитропруссид натрия, 5-нитрозо-пеницилламин. При их введении в организм происходит выделение NO во внеклеточное пространство. Также стимулирует образование оксида азота в цитозоле и гидроксилламин [13, 19, 20].

Установлено, что NO-синтезирующие нейроны широко распространены в ЦНС [20, 21]. Концентрация L-аргинина в нейронах мозга составляет 0,1 мкмоль/г ткани [22]. Высокая удельная активность нейрональной NO-синтазы (nNOS) выявлена в корзинчатых клетках мозжечка и гиппокампе, особенно в его пирамидных нейронных полях CA1, в обонятельной луковице, в ножках моста, хвостатого ядра, скорлупе и миндале. Активность nNOS также обнаружена в среднем септальном ядре и в диагональной полосе Брока. В коре мозга и стриатуме активность фермента небольшая и выявляется только в отдельных нейронах [13].

В настоящее время обосновано представление о системе генерации NO как об обособленной стресс-лимитирующей системе [23]. Она активируется при действии на организм различных стресс-факторов и в процессе адаптации к повторным воздействиям факторов среды.

Оксид азота снижает выброс и продукцию стресс-гормонов, способен ограничивать стрессорные повреждения организма. При введении экзогенных доноров NO возрастает, а при введении ингибиторов его синтеза снижается устойчивость организма к действию стресс-фактора, а также адаптивные возможности организма. Так при изучении влияния блокады стресс-лимитирующей системы оксида азота, введение крысам ингибитора NO-синтазы N^G -nitro-L-arginine (L-NNA) в дозе 20 мг/кг приводило к дефициту образования NO и снижению устойчивости организма к стрессорным воздействиям. Как правило, увеличение продукции NO, происходит при действии кратковременных или умеренных стрессоров, а снижение его образования выявлено в условиях длительных и повреждающих воздействий стресс факторов [24].

Еще в 1963 году интересные наблюдения были выполнены М.С. Гаевской [25]. На 5-й минуте клинической смерти содержание лизина, гистидина и аргинина в коре мозга у собак увеличивалось на 14 %, а на 30-й минуте после оживления концентрация тех же аминокислот в аналогичных структурах была на 18 % выше нормы. Через сутки после выведения животных из клинической смерти содержание этих аминокислот в коре мозга не отличалось от контрольного уровня.

Имеются сообщения, что NO прямо предохраняет мембраны при различных патологических ситуациях, особенно в условиях избыточной генерации свободных радикалов и активизации процессов перекисного окисления липидов [26]. Оксид азота также участвует в детоксикации супероксида с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$) и перекиси водорода [23]. Таким образом, оксиду азота, в зависимости от конкретных условий, свойственны и повреждающие и защитные функции.

Оксид азота регулирует многие гипоталамо-гипофизарные нейроэндокринные процессы от секреции гормонов до портального тока крови.

В гипоталамо-нейрогипофизарной системе крыс иммуногистохимическим методом было выявлено большое число крупных нейронов в супрооптическом ядре, в средних и боковых частях паравентрикулярного ядра содержащих NO-синтазу [27]. В этих же нейронах гистохимическим методом выявлена также и высокая активность НАДФН-диафоразы, что указывает на колокализацию этого фермента с NO-синтазой.

Оксид азота оказывает влияние на различные мотивационные формы поведения, включая сексуальный, агрессивный и глотательный рефлекс [28]. По-видимому, оксид азота может выступать как важный химический сигнал и выполнять фундаментальную роль в реализации нейроэндокринных функциях и регуляции поведения.

Известно, что нейроны в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса содержатся различные нейропептиды, в частности вазопрессин и окситоцин. Они принимают участие в регуляции многих функций в организме. В частности, вазопрессин регулирует потребление воды и выведение ее из организма. Основным эффектом вазопрессина является регуляция осмоляльности жидкостей внутренней среды [29].

В то же время водная депривация или солевая нагрузка создает предпосылки для нейронального синтеза оксида азота. В частности, в крупноклеточных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса крыс обнаружена нейрональная изоформа NO-синтазы [30]. Гипофизэктомия и водная депривация не только вызвали изменения в интенсивности образования вазопрессина и окситоцина, но и активности нейрональной NO-синтазы [21, 30]. Показано, что торможение активности нейрональной NO-синтазы способствует увеличению уровня окситоцина в процессе дегидратации, что стимулирует образование вазопрессина и таким образом способствует увеличению антидиуретического эффекта [31].

В свою очередь NO является нейромодулятором реализации функций вазопрессина [32, 33]. Она осуществляется через ингибирование функции вазопрессина и окситоцина [34, 35]. Так, ингибирование (замедление нейронального синтеза оксида азота) NO-синтазы усиливает освобождение окситоцина и вазопрессина во время дегидратации, тем самым, усиливая антидиуретический эффект [31]. Водная и пищевая депривация модулировала экспрессию генов и активность NO-синтазы в гипоталамических нейронах [36]. Введение же крысам в боковые желудочки мозга донора оксида азота S-нитрозо-N-ацетилпенициллина или L-аргинина приводило к повышению концентрации вазопрессина в плазме крови [37]. Системное введение кроликам такого донора NO как нитропруссид натрия повышало содержание вазопрессина в крови [35]. Следует обратить внимание, что NO ингибирует активацию системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вызываемую аргинин-вазопрессином. Внутривентрикулярное (0,1-10 мг/кг) введение ингибитора NO-синтазы N ω -нитро-L-аргинина за 15 минут до внутривентрикулярного введения аргинин-вазопрессина в дозе 5 мкг/кг усиливало вызываемое им повышение секреции АКТГ и кортикостерона [38].

Таким образом, оксид азота ингибирует активацию системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, вызываемую аргинин-вазопрессином. Вместе с тем ингибиторы синтазы NO (L-NMMA и L-NAME) сужают региональные артерии, снижают почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и повышают системное артериальное давление [39, 40].

Оксид азота, вероятно, влияет на потребление жидкости и другими путями. Так установлено, что он может оказывать ингибирующее влияние на субфорникальный орган у крыс, являющейся мессенджером антидипсогенного влияния [41].

Гормоном, регулирующим объем циркулирующей крови, является ангиотензин II (ангиотензинамид). В нейрохимической регуляции питьевого мотивационного возбуждения ему отводится одна из основных ролей. Ангиотензин II, действуя на различные структуры мозга, увеличивает потребление воды. Он также способствует восстановлению баланса воды и электролитов в организме [42]. Имеются данные, что NO принимает участие в регуляции секреции ангиотензина [43, 44, 45], а также играет роль в модуляции баланса жидкости в организме и питьевого поведения [44].

В исследованиях с введением в боковой желудочек мозга крыс L-аргинина в дозах 5, 10 и 50 мкг было выявлено ограничение питьевой мотивации, вызванное внутривентрикулярной инъекцией 250 нг ангиотензина II [44, 45]. Следует отметить, что L-аргинин, введенный интравентрикулярно в дозе 50 мкг, снижал полидипсию, стимулированную как интрамозговым или системным введением ангиотензина, так и 24-часовой водной депривацией или 0,3 M раствором хлорида натрия [44]. Согласно другим данным введение N ω -nitro-L-аргинина (L-NAME) крысам в дозе 50 мг/кг ослабляло осмотическую жажду, вызванную внутривентрикулярной инъекцией гипертонического солевого раствора, но при этом не изменяло потребление воды, стимулированное подкожным введением ангиотензина II. Предварительная нагрузка животных L-аргином ингибировала действие L-NAME в отношении подавления осмотической жажды [46].

Таким образом, оксид азота оказывает ингибирующее влияние на механизмы поведения, когда жажда стимулирована дегидратацией или ангиотензином II и, по-видимому, активность нейрональной NO-синтазы на этом фоне снижена.

В связи с тем, что NO-синтаза присутствует в тех образованиях центральной нервной системы, которые контролируют проявление пищевой мотивации [21], можно было предполагать участие оксида азота в регуляции процессов потребления и всасывания питательных веществ.

Выявлено, что оксид азота принимает участие не только в регуляции водно-солевого обмена у крыс [30, 31, 32], но и пищевой мотивации [28, 47, 48]. Так, исследованиями [47, 48] было показано, что введение крысам ингибитора NO-синтазы L-NNA угнетает пищевую мотивацию у голодающих животных. При одновременном введении животным L-аргинина подавление пищевой мотивации ингибитором NO-синтазы прекращалось [49]. Ингибиторы NO-синтазы также угнетали пищевое поведение у цыплят [50]. В то же время такие эффекты действия ингибиторов синтеза оксида азота на пищевое поведение мышей и цыплят не выявили изменений пищевых предпочтений [51]. У крыс линии Zucker, имеющих генетически детерминированное повышенное потребление пищи и пониженный уровень активности NO-синтазы, по сравнению с обычными животными, введение L-NAME или L-NNA также приводило к угнетению пищевой мотивации [47, 52, 53, 54]. С другой стороны имеются сведения, что ингибитор NO-синтазы N ω -нитро-L-аргинин понижает потребление пищи животными с предварительной пищевой депривацией [53]. При этом установлено, что при голоде увеличивается активность NO-синтазы в диэнцефальной области мозга, а введение L-NNA увеличивает уровень серотонина в промежуточном мозге крыс [47]. Такие отношения между уровнями серотонина и активностью NO-синтазы свидетельствуют об участии оксида азота и в регуляции серотонинергических механизмов.

В литературе имеются также доказательства роли и периферических систем в механизмах регуляции оксидом азота потреблении пищи [55].

Китайскими учеными Y.Xian и др. проводилось измерение освобождающегося в гиппокампе оксида азота крыс с помощью электрохимического анализатора с диаметром микросенсора 15 мкм. После прямой стимуляции гиппокампа 1 ммоль раствором L-аргинина концентрация NO в нем возрастала с 50 до 500 пмоль/л, а при одновременном введении 1 ммоль раствора L-NNA содержание оксида азота было 100 пмоль/л. Стимуляция гиппокампа ацетилхолином (1 ммоль/л) увеличивала концентрацию оксида азота в этой же структуре мозга в 5 раз (при концентрации в контроле 50 пмоль). Причем максимум уровня NO отмечался на 5-й минуте от начала эксперимента, а латентный период составлял не более 3-х минут. Следует отметить, что нитропруссид натрия повышал содержание оксида азота в гиппокампе до 500 пМоль. На фоне одновременного действия ацетилхолина и L-NNA максимум концентрации NO в гиппокампе крыс достигал только 100 пмоль/л. При сравнении эффектов действия L-аргинина с L-NNA и L-аргинина с

L-NNA и нитропруссидом во втором варианте содержание оксида азота в гиппокампе крыс было в 1,4 больше, чем в первом [56].

Таким образом, в регуляции пищевой и питьевой мотивации наряду с традиционными медиаторами норадреналином, серотонином и ацетилхолином принимает участие и система оксида азота.

Известно, что оксид азота стимулирует секрецию ацетилхолина и норадреналина в подкорковых структурах мозга [57]. В свою очередь ацетилхолин и норадреналин повышают активность NO-синтазы в структурах мозга [2]. Постулируется взаимосвязь между концентрацией серотонина и активностью NO-синтазы в центральной нервной системе [47]. Показано, что введение в медиальную преоптическую область гипоталамуса крыс L-аргинина вызывает системное увеличение концентрации серотонина и дофамина [58].

Морфологической структурой ЦНС ответственной за память, наряду с корой мозга, является гиппокамп [59]. По-видимому, в регуляции процессов обучаемости и механизма памяти оксид азота также принимает участие.

Считается, что оксид азота имеет важное значение во время первоначального приобретения навыков. Однако роль NO в механизмах пространственного обучения до сих пор остается неопределенной [60]. Было показано, что ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин ухудшает пространственное обучение у крыс [61, 62]. Очевидно, что оксид азота играет роль в модуляции синаптической пластичности, в том числе в гиппокампе [63].

В работе L.Nalcak с соавторами [64] показано, что применение крысам-самцам линии Вистар в течение 4 недель ингибитора синтазы оксида азота – метилового эфира N-нитро-L-аргинина в дозе 40 мг/кг ежедневно подавляло на 71-75 % двигательную активность у животных на фоне снижения активности NO-синтазы в различных структурах мозга крыс. Китайскими исследователями было установлено, что активность NO-синтазы в гиппокампе более взрослых крыс оказалась пониженной в сравнении с ее активностью у молодых особей [65].

При изучении реакции пассивного избегания электрической решетки крысами на фоне введения им донора оксида азота L-аргинина или ингибитора синтазы оксида азота N-нитро-L-аргинина в качестве маркера NO-синтазы определяли активность НАДФН-диафоразы. Установлено изменение гистохимической реакции на НАДФН-диафорузу как при модуляции продукции оксида азота, так и при развитии реакции пассивного избегания. Наибольшая взаимосвязь этих двух показателей была обнаружена в базальных ганглиях и гиппокампе после применения N-нитро-L-аргинина [66].

В исследованиях на крысах было показано, что при введении аргинин-вазопрессина через канюли в различные структуры мозга первоначально развивающиеся торможение двигательной активности у животных через 24 часа после введения пептида увеличивается [67]. Эти факты свидетельствуют, что оксид азота принимает участие в реализации реакции пассивного избегания.

В то же время имеются сведения, что оксид азота облегчает долгосрочную потенциацию, но не депрессию [60].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что оксида азота является важным компонентом, принимающим участие в реализации различных функций в организме, в том числе в формировании мотивационного поведения, механизмах обучения и памяти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* // *Pharmac. Rev.* 1991. V. 43. P. 109-142.
2. *Dawson T.M., Snyder S.H.* // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. № 9. P. 5147-5159.
3. *Марков Х.М.* // *Успехи физиол. наук.* 1996. Т. 27. № 4. С. 30-43.
4. *Гурин А.В.* // *Успехи физиол. наук.* 1997. Т. 28. № 1. С. 53-60.
5. *Уразаев А.Х., Зефирова А.Л.* // *Успехи физиол. наук.* 1999. Т. 30. № 1. С. 54-72.
6. *Dasgupta M., Honeycutt T., Blumenthal D.K.* // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 17156-17163.
7. *Parmer R.M.J., Ferrige A.C., Moncada S.* // *Nature.* 1987. V. 327. P. 524-526.
8. *Furchgtt R.F.* // *J. Amer. Med. Assoc.* 1996. V. 276. P. 1186-1188.
9. *Гервазиев Ю.В., Соколов Н.Н.* // *Вопросы мед. химии.* 1999 № 3.
10. *Kelm M.* // *Biochem. et Biophys. Acta.* 1999. V. 1411. P. 273-289.
11. *Garthwaite J.* // *Trends Neurosci.* 1995. V. 18. P. 51-56.
12. *Nostermann U., Schmidt H.H., Pollock J.S.* // *Biochem. Pharmacol.* 1991. V. 42. P. 1849-1857.
13. *Bredt D.S.* *Nitric Oxide in the Nervous System* (Eds. Vincent S.). N.Y. Academic Press. 1995. P. 1-21.
14. *Knowles R.G.* // *Biochem. Soc. Trans.* 1996. V. 24. P. 875-878.
15. *Persechini A., White H.D., Gansz K.J.* // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 62-67.
16. *Stuehr D.J.* // *Biochem. et Biophys. Acta.* 1999. V. 1411. № 2-3. P. 217-230.
17. *Anggard E.* // *Lancet.* 1994. V. 343. P. 1199-1206.
18. *Garthwaite J.* // *Trends Neurosci.* 1991. V. 14. P. 60-67.
19. *Khattab M.M., Gad M. Z., Abdallah D. M.* // *Nitric Oxide.* 2000. V. 4. № 3. P. 207.
20. *Schuman E.M., Madison D.V.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 1994. V. 17. P. 153-183.
21. *Vincent S.R., Kimura H.* // *J. Neurosci.* 1992. V. 46. P. 755-784.
22. *Ашмарин И.П., Стукалов П.В., Ещенко И.Д. и др.* *Биохимия мозга.* С-Пб. Университет. 1999. 328 с.
23. *Манухина Е.Б., Малышев И.Ю.* // *Рос. физиол. ж.* 2000. Т. 86. № 10. С. 1283-1292.
24. *Пиенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В.* // XVIII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. Тез. докл. Казань. 2001. С. 204.
25. *Гаевская М.С.* *Биохимия мозга при умирании и оживлении организма.* М. Медгиз. 1963. 206 с.
26. *Yamanaka N., Oda O., Nagao S.* // *FEBS Letters.* 1996. V. 398. P. 53-56.
27. *Amir S.* *Nitric Oxide in the Nervous System.* N. Y. Academic Press. (Eds. Vincent S.). 1995. P. 151-162.
28. *Nelson R.J., Kriegsfeld L.J., Dawson V.L., Dawson T.M.* // *Frontiers in Neuroendocri.* 1997. V. 18. P. 463-491.
29. *Иванова Л.Н.* *Физиология водно-солевого обмена и почки.* С-Пб. Наука, 1993. С. 43-70.
30. *Villar M.J., Ceccatelli S., Ronnqvist M., Hokfelt T.* // *Brain Res.* 1994. V. 644. P. 273-281.
31. *Summy-Long J.Y., Bui V., Mantz S. et al.* // *Neurosci Lett.* 1993. V. 152. P. 190-193.
32. *Yasin S., Costa A., Trainer P. et al.* // *J. Endocrinology.* 1993. V. 133. P. 1466-1469.
33. *Murphy T., Hart K., Samson W.K.* // *FASEB,* 1994. V. 8. № 4. P. 314-321.
34. *Chiodera P., Volpi R., Coiro V.* // *Neuroreport.* 1994. V. 5. № 14. P. 1822-1824.
35. *Coyer M., Bui H., Chou L. et al.* // *Am. J. Physiology.* 1994. V. 266. № 2. P. 822-828.
36. *O'Shea R.D., Gundlach A.L.* // *J. Neuroendocri.* 1996. V. 8. P. 417-425.
37. *Ota M., Crofton J.T., Festavan G.T., Share L.* // *J. Neuroendocri.* 1993. V. 57. P. 955-959.
38. *Glod R., Gadek-Michalska A., Borycz J., Bugajski J.* // *Pol. J. Pharmacol.* 1998. V. 50. P. 122.
39. *Марков Х.М.* // *Вест. РМАН.* 1996. № 7. С. 73-78.
40. *Марков Х.М.* // *Успехи физиол. наук.* 2001. Т. 32. № 3. С. 49-65.
41. *Rauch M., Schmid H.A., de Vente J., Simon E.* // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 363-371.
42. *Ролс Б.Дж., Ролс Э.Т.* *Жажда.* М. Медицина. 1984. 191 с.
43. *Bains J.S., Ferguson A.V.* // *Regulatory Peptides.* 1994. V. 50. № 1. P. 53-59.
44. *Roth J.D., Rowland N.E.* // *Physiol. Behav.* 1998. V. 63. № 4. P. 729-732.

45. Calapai G., Squadrito F., Altavilla D. et al. // J. Neuropharmacology. 1992. V. 31. № 8. P. 761-764.
46. Kannan H., Iki K., Kunitake T. et al. // Neurobiology (Bp). 1995. V. 3. № 3-4. P. 363-370.
47. Sguadrito F., Calapai G., Altavilla D. et al. // Eur. J. Pharmacol, 1994. V. 255. P. 51-55.
48. De Luca B., Monda M., Sullo A. // Am. J. Physiol. 1995. V. 268. P. 1533-1538.
49. Morley J.E., Flood J.E. // Life Sci. 1992. V. 51. P. 1285-1289.
50. Choi Y.H., Furuse M., Okumura J., Denhow D.M. // Brain Res. 1994. V. 654. № 1. P. 163-167.
51. Morley J.E., Farr S.A., Suarez M.D., Flood J.E. / Pharmacol Bioch. Behav. 1995. V. 50. P. 369-373.
52. Morley J.E., Mattammal M.B. // Neurosci Lett. 1996. V. 209. P. 137-139.
53. Sguadrito F., Calapai G., Cucinotta D. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1993. V. 230. P. 125-128.
54. Stricker-Kongard A., Beck B., Burlet C. // Life Sci. 1996. V. 58. P. 509-515.
55. Yamoto S., Saha J.K., Goyal R.K. // Life Sci. 1992. V. 50. P. 1263-1272.
56. Xian Y., Zhang W., Xue J., Ying X., Jio L. // Analitica Chimica Acta. 2000. V. 415. P. 127-133.
57. Prast H., Phillpu A. // Eur. J. Parmacol. 1992. V. 216. P. 139-140.
58. Hull E.M., Lorrain D.S. // Proc. Int. Symp. «Nitric oxide». Washington. 1993. P. 14.
59. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М. Наука. 1975. 333 с.
60. Malen P.L., // J. Neurosci. 1997. V. 17. P. 2645-2651.
61. Mogensen J., Wortwein G., Nielsen P., Wang Q. / Neurobiol. Learn Met. 1995. V. 63. P. 54-65..
62. Mogensen J., Wortwein G., Gustafson B., Ermens P. // Neurobiol. Learn Met. 1995. V. 64. P. 17-24.
63. Zorumsky C.F., Izumi Y. // Biochem. Pharmacol. 1993. V. 46. P. 777-785.
64. Halcak L., Pechanova O., Zigova Z. et al. // Physiol. Res. 2000. V. 49. № 1. P. 143-149.
65. Gao Guoquan, Yao Zhibin, Zu Zhenyu et al. // Zhonshan yike daxue xuebao. 1999. V. 20. № 2. P. 103-106.
66. Petrovicky P., Barcal J., Myslivecek J. // Neuroscience. 1999. V. 89. № 4. P. 1151-1157.
67. Веревкина С.В. // Физиол. журн. СССР. 1987. Т. 73, № 5. С. 590-594.