

УДК 547.857.7:612.82-092.9:547.262

МЕТАБОЛИЗМ ПУРИНОВ В ЦНС У КРЫС С ИНДУЦИРОВАННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К НАРКОТИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ЭТАНОЛА**Ю.В. Киселевский¹**, к.б.н., доцент; **Н.А. Оганесян¹**, к.м.н.;**И.А. Быхов¹**, к.м.н.; **Р. Грыглевский²**, д.м.н., профессор¹ – Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической биохимии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² – Кафедра фармакологии

Медицинский колледж Ягеллонского университета

Целью настоящего исследования явилось изучение основных этапов метаболизма пуриновых нуклеотидов при развитии устойчивости к наркотическому действию этанола.

Результаты: Устойчивость к наркотическому воздействию этанола, которое развивалось в результате семидневной алкоголизации, сопровождается активацией катаболизма пуринов, что проявляется ростом уровня аденозина и мочевой кислоты, а также увеличением активности основных аденозин-метаболизирующих ферментов – 5-нуклеотидазы и аденозиндеаминазы в мозге. Причем, данный эффект в большей степени наблюдался в структурах коры мозга. Острое алкогольное воздействие приводит к снижению уровня аденозина, а также большинства его катаболитов на фоне увеличения концентрации пула АДФ+АМФ и мочевой кислоты в структурах коры мозга животных без предварительного контакта с этанолом. В то же время, острая алкогольная интоксикация значимо не изменяет уровень основных метаболитов пуринового обмена в мозге крыс, устойчивых к наркотическому действию этанола.

Выводы: Развитие устойчивости к наркотическому действию этанола сопровождается активацией катаболизма пуринов и накоплением аденозина преимущественно в коре головного мозга. Данный факт может свидетельствовать об адаптационных изменениях в метаболизме пуринов, которые происходят вместе с развитием устойчивости к наркотическому действию этанола.

Ключевые слова: пурины, аденозин, ЦНС, этанол.

The aim of this study was to investigate the metabolism of purine nucleotides in developed resistance to narcotic effect of ethanol.

Results: Resistance to narcotic effect of ethanol, developed within a seven-day alcoholization, is accompanied by activation of purine catabolism which is manifested by the increase of adenosine and uric acid levels as well as by the increase in activity rate of the basic adenosine-metabolizing enzymes (i.e. 5-nucleotidase and adenosinedeaminase) in the brain. This effect was more often observed in the structures of the brain cortex. Acute alcohol-induced effect leads to the decrease in adenosine level as well as the majority of its catabolites against the increase in concentrations of pool of ADP+AMP and uric acid in the brain cortex structures of animals with no preliminary contact with ethanol. At the same time acute alcohol intoxication did not significantly change the level of the main metabolites of purine metabolism in the brain of rats stable to narcotic effect of ethanol.

Conclusions: Resistance to hypnotic effect of ethanol, developed within a seven-day alcoholization, is accompanied by activation of purine catabolism and accumulation of adenosine in the cerebral cortex. The results obtained speak in favor of adaptive changes in metabolism of purines which take place along with the development of stability to narcotic effect of ethanol.

Key words: purine, adenosine, CNS, ethanol.

Введение

Злоупотребление этиловым алкоголем приводит к развитию устойчивости (толерантности) к его воздействию на организм и в последующем к возникновению алкогольной зависимости [7].

Развитие устойчивости является результатом адаптивных изменений организма в ответ на эффекты этанола, причем, эти адаптивные изменения касаются как функции органов и систем, так и поведения. Такая адаптация называется функциональной толерантностью [10]. Примером функциональной толерантности может служить отсутствие выраженных признаков алкогольной интоксикации у индивидуумов с длительным алкогольным анамнезом при концентрации у них в крови этанола, которая у других людей вызывает острое отравление. По причине развития устойчивости к этанолу человеку, длительно употребляющему алкоголь, для достижения требуемых эффектов (эйфория, седация), необходимо постепенно увеличивать дозу спиртного, что впоследствии приводит к развитию физической зависимости от этано-

ла. При этом, чем быстрее развивается устойчивость к алкогольным эффектам, тем скорее развивается алкоголизм [7].

В результате многочисленных исследований показана роль различных нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем в механизмах развития устойчивости к эффектам этанола в процессе алкоголизации [4], одной из которых является пуринергическая нейромодуляторная система [19].

Целью настоящего исследования явилось изучение основных этапов метаболизма пуриновых нуклеотидов при развитии устойчивости к наркотическому действию этанола.

Материалы и методы

В экспериментах использовались белые крысы самцы массой 120-180 г. породы Wistar. На протяжении 7 дней животным внутривенно вводился 20% этанол в дозе 3,5 г/кг/сут [1] (группа толерантные). Критерием снижения чувствительности служило уменьшение времени сна под воздействием этанола. В процессе семи-

дневной алкоголизации было отмечено снижение продолжительности посталкогольного наркоза с $108,8 \pm 14,3$ мин до $13,0 \pm 9,0$ мин. Контролем служили животные, которым в течение 7 дней вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме (группа контроль). Забой проводился через 24 часа после последнего введения этанола. Острую алкогольную интоксикацию осуществляли путем однократного внутрибрюшинного введения 20% раствора этанола крысам в дозе $3,5$ г/кг массы тела за один час до декапитации. В результате были сформированы четыре экспериментальные группы:

1. Контрольная группа – животные, которым в течение 8 дней и в день эксперимента за час до забоя внутрибрюшинно вводили физиологический раствор хлорида натрия 1 раз в сутки (последняя инъекция за 60 минут до забоя). Далее в рисунках и таблицах данная группа обозначалась как «**Контроль**».

2. Группа крыс, подвергнутых острой алкогольной интоксикации – животные, которым в течение 7 дней внутрибрюшинно вводили физиологический раствор хлорида натрия в сутки, а в день эксперимента за час до забоя однократно внутрибрюшинно вводили 20% раствор этанола в дозе $3,5$ г/кг массы тела. Далее в рисунках и таблицах данная группа обозначалась как «**Контроль+Эт.**».

3. Группа крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола – животные, которым на протяжении 7 дней внутрибрюшинно вводился 20% этанол в дозе $3,5$ г/кг/сут, а в день эксперимента (через 24 часа после последнего введения этанола) за час до забоя внутрибрюшинно вводили физиологический раствор хлорида натрия. Далее в рисунках и таблицах данная группа обозначалась как «**Тол**».

4. Группа крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола, подвергнутая острой алкогольной нагрузке – животные, которым на протяжении 8 дней внутрибрюшинно вводился 20% этанол в дозе $3,5$ г/кг/сут (последняя инъекция за 60 минут до забоя). Далее в рисунках и таблицах данная группа обозначалась как «**Тол + О.Эт.**».

Забой животных проводили посредством декапитации, после чего мозг извлекали из черепной коробки и помещали в ледяной $0,35$ М раствор сахарозы в 10 мМ буфере TRIS/HCl, pH 7,4. Затем на льду из мозга выделяли следующие отделы: фронтальную и боковую кору, гипоталамус и продолговатый мозг.

Концентрацию АМФ+АДФ, аденозина, инозина, ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты в гомогенатах регионов мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [16]. Определение активности 5'-нуклеотидазы и аденозиндеаминазы проводили спектрофотометрически [2, 3, 11].

Результаты и обсуждение

Определенный в данной работе уровень аденозина и его метаболитов в ткани мозга сравним со значениями, полученными другими авторами [17, 18].

Нами выявлено, что региональный профиль метаболитов пуринового ряда у животных, подвергнутых семидневной алкогольной нагрузке, был схож с таковым у контрольных животных (таблица). Так, максимальная концентрация пула АДФ+АМФ в обеих группах животных наблюдалась в боковой коре головного мозга, причем, уровень этого показателя в данной структуре мозга значимо отличался от концентрации пула АДФ+АМФ как во фронтальной коре, так и других исследованных отделах мозга. Семидневная алкоголизация приводила к значимому увеличению уровня АДФ+АМФ во всех исследованных структурах мозга, за исключением продолговатого мозга. Максимальный алкоголь-индуцированный рост АДФ+АМФ отмечен в боковой коре мозга (54%) и гипоталамусе (50%). Во фронтальной коре увеличение было на 14%.

Таблица – Концентрация аденозина и метаболитов пуринового ряда (нмоль/г ткани) в различных регионах мозга крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола через 60 минут после острой алкогольной нагрузки ($3,5$ г/кг массы тела). ($M \pm \sigma$, $n=6$)

Регион мозга	Группа	Параметр					
		Мочевая кислота	Гипоксантин	Ксантин	АДФ + АМФ	Инозин	Аденозин
Фронтальная кора головного мозга	Контроль	$237,0 \pm 9,5^{*+}$	$116,6 \pm 41,5$	$102,3 \pm 24,3^{*+}$	$2480,8 \pm 322,5^{*+}$	$92,3 \pm 19,9^{+}$	$330,9 \pm 23,3^{*+}$
	Контроль+Эт	$303,6 \pm 45,9^{\#}$	$107,0 \pm 35,3$	$52,9 \pm 12,2$	$3185,8 \pm 485,2^{\#}$	$52,2 \pm 14,6^{\#}$	$209,6 \pm 34,9^{\#}$
	Тол	$284,6 \pm 47,3^{+}$	$95,3 \pm 9,3^{+}$	$57,8 \pm 3,7$	$2821,2 \pm 181,0$	$103,8 \pm 15,1^{+}$	$405,9 \pm 57,9$
	Тол+Эт	$460,8 \pm 51,8$	$124,7 \pm 16,3$	$61,2 \pm 4,4$	$2472,4 \pm 542,1$	$136,1 \pm 7,2$	$402,8 \pm 17,6$
Боковая кора головного мозга	Контроль	$209,2 \pm 9,3^{*+}$			$3635,8 \pm 856,1^{*+}$	$168,9 \pm 35,3^{+}$	$394,1 \pm 38,1^{*+}$
	Контроль+Эт	$262,3 \pm 13,4^{\#}$			$4472,3 \pm 293,7$	$106,0 \pm 17,4$	$264,6 \pm 20,9^{\#}$
	Тол	$394,1 \pm 17,5$			$5588,7 \pm 334,3$	$164,4 \pm 25,2^{+}$	$505,7 \pm 65,6^{+}$
	Тол + Эт	$369,5 \pm 69,4$			$4920,7 \pm 1109,0$	$117,2 \pm 33,9$	$425,0 \pm 63,0$
Гипоталамус	Контроль	$91,3 \pm 19,4^{*}$	$64,8 \pm 19,0$	$14,7 \pm 5,1^{*+}$	$1723,7 \pm 269,2^{+}$	$78,5 \pm 24,9^{+}$	$224,7 \pm 50,5^{*+}$
	Контроль+Эт	$115,9 \pm 11,6^{\#+}$	$55,3 \pm 7,2^{\#}$	$31,8 \pm 3,9^{\#}$	$2156,6 \pm 204,1^{\#}$	$52,6 \pm 8,5$	$94,7 \pm 22,9^{\#}$
	Тол	$179,8 \pm 32,5$	$67,4 \pm 11,2$	$20,6 \pm 2,1^{+}$	$2588,6 \pm 90,2^{+}$	$81,7 \pm 8,4^{+}$	$309,5 \pm 43,7^{+}$
	Тол+Эт	$161,6 \pm 10,2$	$77,0 \pm 18,6$	$45,5 \pm 7,9$	$3162,5 \pm 330,8$	$58,2 \pm 12,5$	$209,0 \pm 72,7$
Продолговатый мозг	Контроль		$98,1 \pm 7,8$	$17,5 \pm 2,9^{*+}$	$1925,0 \pm 171,8$	$190,4 \pm 11,0^{+}$	$231,5 \pm 27,8^{*}$
	Контроль+Эт		$120,1 \pm 32,1$	$38,3 \pm 8,9$	$1717,1 \pm 200,2^{\#}$	$135,5 \pm 13,4$	$202,8 \pm 15,1^{\#}$
	Тол		$112,7 \pm 18,1$	$24,2 \pm 1,9^{+}$	$1790,9 \pm 266,2$	$177,0 \pm 22,0$	$271,0 \pm 28,5$
	Тол + Эт		$113,3 \pm 15,0$	$37,7 \pm 6,8$	$2101,8 \pm 341,6$	$151,3 \pm 30,2$	$241,4 \pm 18,5$

Примечание: Контроль (8 дней в/бр раствор $0,9\%$ NaCl), +Эт. – группа крыс, подвергнутая острой нагрузке этанолом (этанол в дозе $3,5$ г/кг в/бр), Тол – группа крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола, * – статистически значимая разница по отношению к группе «Тол», (p<0,05), + – статистически значимая разница по отношению к животным аналогичной группы без острого алкогольного воздействия (p<0,05), # – статистически значимая разница по отношению к группе «Тол+Эт»

Подобный эффект хронической алкогольной нагрузки нами выявлен и для концентрации аденозина в регионах мозга. Так, уровень этого метаболита после семидневной алкоголизации значимо увеличивался в коре мозга и гипоталамусе. Этанол-индуцированный рост концентрации аденозина был максимален в боковой коре и гипоталамусе – 29% и 36%, соответственно, несколько в меньшей степени концентрация аденозина увеличивалась во фронтальной коре мозга – 22%. Эффект 7-дневной алкоголизации на концентрацию ксантина был разнонаправлен в коре мозга, по сравнению с другими исследованными регионами. Так, во фронтальной коре концентрация этого метаболита под действием этанола достоверно снижалась (на 45%), в то время как в гипоталамусе и продолговатом мозге толерантных крыс уровень инозина был выше, соответственно, на 45% и 38%, по сравнению с аналогичным показателем контрольных животных.

Уровень инозина и гипоксантина оставался стабильным во всех исследованных регионах мозга после семидневной алкогольной нагрузки. Концентрация мочевой кислоты значимо увеличивалась во всех исследованных отделах мозга у алкоголизованных животных. Максимальный рост отмечен в боковой коре (на 88%) и гипоталамусе (на 97%), минимальный – во фронтальной коре (20%)

Наибольшей активностью 5'-нуклеотидазы и аденозиндеаминазы отличается продолговатый мозг контрольных животных, в то время как у алкоголизованных крыс максимальная активность 5'-нуклеотидазы наблюдается в коре больших полушарий головного мозга, а аденозиндеаминазы – в продолговатом мозге (рис. 1 и 2).

Хроническая алкогольная нагрузка приводит к увеличению активности 5'-нуклеотидазы в коре мозга и гипоталамусе, не влияя на активность этого фермента в продолговатом мозге. Поскольку главным аденозин-образующим энзимом в мозге является 5'-нуклеотидаза, факт избирательной алкогольной активации этого фермента в мозге может объяснять выявленный нами рост уровня аденозина в коре и гипоталамусе после семидневной алкоголизации и отсутствие такого эффекта в продолговатом мозге.

Аденозиндеаминаза активируется под действием семидневной алкоголизации в коре больших полушарий мозга и гипоталамусе. Ранее продемонстрировано, что хроническая алкогольная нагрузка приводит к активации

аденозиндеаминазы синапсом головного мозга крыс [6]. Максимальный рост этого фермента отмечался в гипоталамусе алкоголизованных животных (на 70%) и в меньшей степени в коре больших полушарий (42%). Составляя эти данные с полученным нами алкоголь-индуцированным ростом мочевой кислоты в данных структурах, можно сделать вывод, что увеличение концентрации мочевой кислоты в исследуемых структурах мозга после семидневной алкоголизации, вероятно, обусловлена активацией основного аденозин-метаболизирующего фермента – аденозиндеаминазы в этих структурах.

Острая алкогольная нагрузка приводила к увеличению концентрации пула АДФ+АМФ в структурах коры мозга крыс контрольной группы примерно на 30%, за исключением продолговатого мозга (таблица). Можно предположить, что увеличение уровня АДФ+АМФ под действием острой алкогольной интоксикации является следствием активации ацетата в ацетил-КоА синтетазной реакции. У толерантных животных этот показатель оставался стабильным через час после инъекции этанола.

Острое введение этанола приводило к значимому снижению уровня аденозина (в среднем на 35%), инозина (в среднем на 40%) и ксантина (46%) в структурах коры мозга крыс без предварительного контакта с этанолом. Этот эффект сопровождался значимым увеличением уровня мочевой кислоты (в среднем на 30%) в исследованных регионах мозга крыс этой группы. Подобный эффект может быть обусловлен активацией аденозиндеаминазы под действием острой алкогольной нагрузки. Так, ранее продемонстрировано, что в коре головного мозга крыс через час после внутрибрюшинного введения этанола активность аденозиндеаминазы значительно увеличивалась [15]. В мозге крыс, подвергшихся предварительной 7-дневной алкоголизации, через 60 минут после введения этанола уровень аденозина в структурах коры не изменялся, а концентрация мочевой кислоты увеличивалась только во фронтальной коре.

В литературе достаточно широко представлены как экспериментальные, так и эпидемиологические данные о взаимосвязи потребления этанола и увеличением уровня мочевой кислоты в крови [10]. Продemonстрировано, что потребление этанола приводит к выраженному увеличению использования АТФ и росту концентрации в крови продуктов пуринового метаболизма [8]. Данный факт может объясняться увеличением продукции аденозина в процессе активации ацетата в ацетил-КоА син-

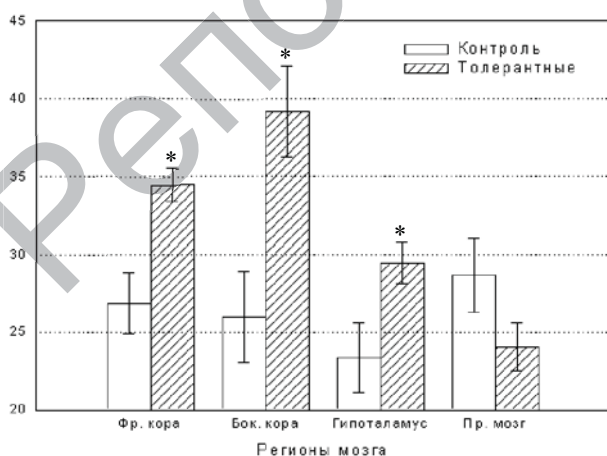


Рисунок 1 – Активность 5'-нуклеотидазы (нмоль/мг белка /мин) в регионах мозга крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола (n=6, M±m).

* - разница по отношению контроля

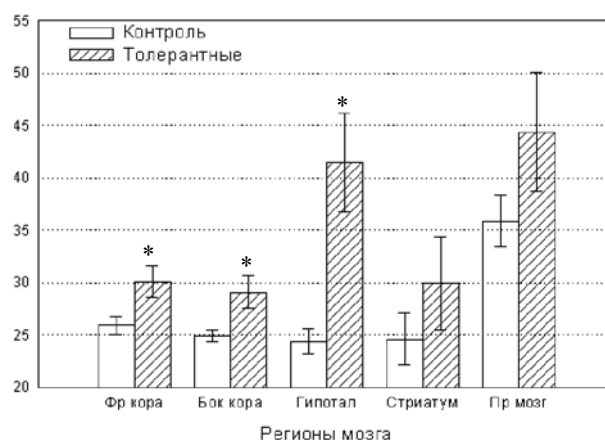


Рисунок 2 – Активность аденозиндеаминазы (АДА) (нмоль/мг белка /мин) в регионах мозга крыс со сформированной устойчивостью к наркотическому действию этанола (n=6, M±m).

* - разница по отношению контроля

тетазной реакции. И действительно, активация ацетата в ацетил-КоА синтетазной реакции сопровождается использованием АТФ и образованием эквивалентных количеств АМФ, который является основным источником аденозина в организме. Ранее было показано, что ацетат увеличивает уровень аденозина в плазме крови, а также в различных тканях животного организма, включая мозг [13]. Инъекция ацетата, а также инкубирование гепатоцитов в среде с ацетатом приводили к увеличению концентрации АМФ в ткани печени и инкубационной среде, соответственно. При этом соотношение АТФ/АМФ в печени крыс снижалось под действием ацетата более чем в 4 раза [21]. Ранее нами продемонстрировано, что семидневная алкоголизация приводит к увеличению уровня ацетата в различных регионах мозга крыс [3]. При этом выявлено, что активация ацетил-КоА синтетазы в мозге в результате семидневной алкогольной нагрузки сопровождается увеличением уровня пула АМФ+АДФ. Далее АМФ под действием 5'-нуклеотидазы подвергается деградации до аденозина. Причем, 5'-нуклеотидаза отвечает на увеличение уровня АМФ пропорциональным ростом продукции аденозина, что обеспечивает прямую зависимость между интенсивностью деградации АТФ и образованием аденозина [20]. Как показано на рисунке 2, активность этого фермента у животных после 7-дневной алкоголизации увеличивается в коре больших полушарий мозга, и в этой же структуре мозга нами обнаружено увеличение уровня аденозина. В связи с вышесказанным, наиболее вероятной причиной увеличения уровня аденозина в коре головного мозга крыс в результате семидневной нагрузки этанолом является наработка дополнительных количеств аденозина из АМФ, образующегося в процессе активации ацетата.

Следует отметить, что рост уровня аденозина в коре мозга при семидневной алкогольной нагрузке сопровождается увеличением активности аденозиндеаминазы (основного фермента деградации аденозина), вследствие чего в этом регионе мозга увеличивается уровень мочевой кислоты. Этот факт согласуется с полученными ранее данными об активации процессов деградации аденозина и увеличении уровня мочевой кислоты в крови человека под действием этанола [8]. Кроме того, в клинических исследованиях продемонстрировано, что гиперурикемия является очень частым явлением при употреблении больших доз алкоголя у человека [14].

Факт снижения уровня ксантина и гипоксантина в регионах мозга крыс после семидневого алкогольного воздействия, возможно, объясняется тем, что этанол индуцирует развитие окислительного стресса в ткани мозга, и это приводит к увеличению активности ксантиноксидазы [5]. Кроме того, было установлено, что введение через желудочный зонд 50% этанола в дозе 12 мл/кг массы приводило к значительной активации этого фермента в плазме крови крыс и хомяков [12]. Поскольку субстратами ксантиноксидазы являются ксантин и гипоксантин, можно ожидать снижения уровней этих метаболитов в ответ на алкогольную интоксикацию.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Устойчивость к наркотическому воздействию этанола, которая развивалась в результате семидневной алкоголизации, сопровождается активацией катаболизма пуринов и накоплением аденозина преимущественно в структурах коры головного мозга.

2. Острое алкогольное воздействие приводит к снижению уровня аденозина, а также большинства его катаболитов на фоне увеличения концентрации пула АДФ+

АМФ и мочевой кислоты в структурах коры мозга животных без предварительного контакта с этанолом. В то же время, острая алкогольная интоксикация значимо не изменяет уровень основных метаболитов пуринового обмена в мозге крыс, устойчивых к наркотическому действию этанола. Данный факт может свидетельствовать об адаптационных изменениях в метаболизме пуринов, которые происходят вместе с развитием устойчивости к наркотическому действию этанола.

Литература

1. Буров, Ю.В. Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
2. Bergmeyer HU 5'-Nucleotidase / Bergmeyer HU [et al.] // Methods of Enzymatic Analysis / Bergmeyer HU, (ed). – Florida, Basle: Verlag Chemie Weinheim, 1984. – Vol. IV. – P. 106-116.
3. Brain acetate metabolism in mechanisms of adaptation to ethanol / Y. Kiselevski [et al.] / Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9. – N 5. – P. 178-182.
4. Diamond, I. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism / I. Diamond, A. S. Gordon // Physiol Reviews. – 1997 – Vol. 77, № 1. – P. 1-20.
5. Effects of chronic ethanol consumption on brain synaptosomes and protective role of betaine / G. Kanbak [et al.] // Neurochem Res. – 2008. – Vol. 33, № 3, P. 539-544.
6. Ethanol-induced oxidative stress in the rat cerebellum / H. Rouach [et al.] // Alcohol Alcohol. – 1987. – Suppl 1. – P. 207-211.
7. Fadda, F. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration / F. Fadda // Prog Neurobiol. – 1998. – Vol. 56. – P. 385-431.
8. Faller, J. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover / J. Faller, I. H. Fox // N Engl J Med. – 1982. – Vol. 307, № 26. – P. 1598-1602.
9. Influence of moderate drinking on purine and carbohydrate metabolism / K. Ishioka [et al.] // Alcohol. Clin Exp Res. – 2002. – Vol. 26, № 8ю – P. 20S-25S.
10. Koob, G.F. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis / G.F. Koob, M.Le. Moal // Neuropharmacol. – 2001. – Vol. 24, № 2. – P. 97-129.
11. Optimization of adenosine deaminase assay by response surface methodology / A. Bota [et al.] // Clinical Chem. Acta. – 2000. – Vol. 290. – P. 145-157.
12. Plasma xanthine oxidase and resistance to hypoxia: effect of purines and alcohol administration / L. Novak [et al.] // Drug Metabol. Drug Interact. – 1991. – Vol. 9 – P. 311-320.
13. Puig, J.G. Ethanol – induced activation of adenosine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate / J.G. Puig, I.H. Fox // J. Clin. Invest. – 1984. – Vol. 74. – P. 936-941.
14. Pyruvate dehydrogenase complex is inhibited in calcium loaded cerebrocortical mitochondria / J.K. Lai [et al.] // Neurochem. Res. – 1988. – Vol. 13. – P. 1043-1048.
15. Rao, P.A. Acute and short term effects of ethanol on membrane enzymes in rat brain / P.A. Rao, C.L. Kumari, B. Sadasivudu // Neurochem Res. – 1985. – Vol. 10, № 12. – P. 1577-1585.
16. Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of adenosine and dopamine in rat striatal tissue with combined ultraviolet absorbance and electrochemical detection / P. Betto [et al.] // J. Chromatography – 1994. – Vol. 662. – P. 21-25.
17. Sustained depolarization induced changes in the extracellular concentration of purine and pyrimidine nucleosides in the rat thalamus / A. Dobolyi [et al.] // Neurochem. Int. – 2000. – Vol. 37 – P. 71-79.
18. Szutowicz, A. The contribution of citrate to the synthesis of acetyl units in synaptosomes of developing rat brain / A. Szutowicz, J. Kabata, H. Bielarczyk // J. Neurochem. – 1982. – Vol. 38. – P. 1196-1204.
19. The role of the neuromodulator of the adenosine in alcohol's actions / D.P. Dohrman [et al.] // Alcohol Health Res World. – 1997. – Vol. 21, N 2. – P. 136-143.
20. Wrku, Y. The mechanism of adenosine production in rat polymorphonuclear leucocytes / Y. Wrku, A.C. Newby // Biochem. J. – 1983. – Vol. 214. – P. 325-330.
21. Zydowo, M.M. Acetate-induced changes of adenosine nucleotide levels in rat liver / M.M. Zydowo, R.T. Smolenski, J. Swierczynski // Metabolism. – 1993. – Vol. 42. – P. 644-648.

Поступила 05.06.08