

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ КОРТИКОЛИБЕРИНА В МИНДАЛИНЕ АСТРЕССИНОМ УСТРАНЯЕТ ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНАМИНА, МОРФИНА И ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА НА САМОСТИМУЛЯЦИЮ МОЗГА

П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Е. Е. Воеводин, В. Ф. Стрельцов¹

Фенамин (1 мг/кг), морфин (1 мг/кг) и этаминал-натрий (5 мг/кг) активировали, а внутриамигдаларно вводимый астрессин (1 мкг/мкл), неселективный антагонист рецепторов кортиколиберина, угнетал реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Блокада экстрагипоталамических (в центральном ядре миндалины) рецепторов кортиколиберина астрессинном меняла действие разных наркогенов на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На этом фоне фенамин не проявлял активирующего действия на реакцию самостимуляции, этаминал-натрий сохранял выраженный психоактивирующий эффект, а у морфина умеренный стимулирующий эффект менялся на депрессантный. Лей-энкефалин при этом вызывал стойкий депрессантный эффект, усиливая действие астрессина. Усиление астрессинном угнетающего действия лей-энкефалина на самостимуляцию мозга, по-видимому, связано с временным выключением активирующего влияния центрального ядра миндалины на гипоталамус

Ключевые слова: кортиколиберин, расширенная миндалина, астрессин, фенамин, морфин, лей-энкефалин, этаминал-натрий, подкрепляющие системы мозга

ВВЕДЕНИЕ

Кортиколиберин выполняет роль кортикотропинрилизинг фактора (CRF), или гормона (CRH). Он был выделен в 1981 г. [17] и представляет 41-членный одноцепочечный пептид с молекулярной массой 4670 Да. Имеет видовую специфичность [14] и входит в состав суперсемейства CRF-пептидов [12]. Экспрессия генов CRF в мозгу регулируется медиаторами, среди которых активирующую роль выполняют серотонин, ацетилхолин, гистамин и катехоламины, а также пептидные регуляторы (аргинин-вазопрессин, ангиотензин-II, нейропептид Y, холецистокинин, активин, энкефалин, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа). Активными ингибиторами экспрессии генов являются глюкокортикоиды, в меньшей степени угнетают экспрессию эстрогены, ГАМК, динорфин, субстанция P, соматостатин и галанин [7]. Согласно существующим представлениям [1, 2], эти факторы входят в состав соответственно стресс-активирующей и стресс-лимитирующей систем, что подтверждает первостепенную роль кортиколиберина в развитии стрессорных реакций

В мозгу рецепторы к кортиколиберину (R_1 и R_2) локализованы во всех областях, хотя и с разной плотностью [15]. С использованием лиганд-связывающей техники, а также метода *in situ* гибридизации мРНК показано, что экспрессия CRF- R_1 осуществляется в неокортексе, особенно в префронтальной и энторина-

льной коре, а также в структурах обонятельного мозга, миндалевидном комплексе, гиппокампе, мозжечке и сенсорных релейных ядрах. В то же время CRF- R_2 практически отсутствуют в коре, а концентрируются преимущественно в субфорникальных структурах, а именно, в вентромедиальном ядре гипоталамуса, латеральном септуме, ядрах конечной полоски и некоторых ядрах амигдалы. Дополнительную информацию о роли CRF-рецепторов удалось получить с применением фармакологических лигандов, в основном блокаторов рецепторного связывания CRF [9]. В настоящее время их синтезировано много, однако большинство из них плохо проникают через гемато-энцефалический барьер (ahCRF₉₋₁₄, d-pheCRF₁₂₋₄₁, астрессин, CRA-100, CP-154, 526, NB-127914, антолармин). С использованием этих, а также хорошо проникающих через гемато-энцефалический барьер соединений (например, R278995/CRA), были подтверждены предположения о том, что с участием CRF- R_1 осуществляются секреция АКТГ и контроль тревожности, в то время как CRF- R_2 участвуют в регуляции пищевого и сексуального поведения, а также деятельности сердечно-сосудистой и репродуктивной систем. Вместе с тем в механизмах подкрепления и зависимости к лекарственным препаратам участие рецепторов кортиколиберина изучено недостаточно. Это определило цель настоящей работы — изучить значение рецепторов кортиколиберина, локализованных в миндалине, для действия некоторых наркотических веществ на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса

¹ Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 63 крысах самцах Вистар массой 220 – 250 г, выращенных в группах по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария.

Животных содержали при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света с 6 ч до 18 ч. Все опыты проведены в осенне-зимний период. В поведенческих исследованиях использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса для оценки безусловных (первичных) подкрепляющих свойств фармакологических средств.

Стереотаксическая процедура. Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам проводили под наркозом этаминал-натрием (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы “Medicor”, Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25 – 0,3 мм, его диаметр 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм кзади от брегмы, SD = 2 мм латерально от сагитального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [4, 5]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой.

Металлические направляющие канюли диаметром 200 мкм вживляли в правое центральное ядро миндалины униполярно согласно следующим координатам: AP = 2,5 мм кзади от брегмы, SD = 3,8 мм латерально от сагитального шва, Н = 8,8 мм от поверхности черепа. При внутривенном введении веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей.

Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов проводили морфологический контроль локализации

кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно проводили коагуляцию через вживленные электроды (1 мА, 30 с).

Самостимуляция мозга. Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера [4]. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме “фиксированных пачек”). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент “рассогласования” [5]. Коэффициент “рассогласования” принимает значения от – 1 до 1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции [5]. Если данный коэффициент принимает положительные значения, это означает, что крыса продолжала нажимать на педаль даже после того, как раздражение мозга прекратилось. При отрицательных значениях коэффициента “рассогласования” крыса заканчивала нажимать на педаль раньше, чем прекратилась стимуляция мозга. Учитывая, что реакцию самостимуляции можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления, сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить как об изменении частоты самостимуляции, так и об изменениях подкрепляющих свойств мозга. Поэтому, как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств стимуляции коэффициент “рассогласования” является удобным показателем для оценки действия фармакологических веществ. Последние вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фик-

Таблица 1. Влияние фенамина и этаминал-натрия на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс

Вещество	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент “рассогласования”	
	до введения (%)	после введения (%)	до введения	после введения
<i>Фенамин, 1 мг/кг</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	402,4 ± 28,2 (100 ± 7)	408,4 ± 40,8 (101 ± 10)	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Фенамин, 1 мг/кг	392,0 ± 55,8 (100 ± 9)	537,1 ± 45,7* (137 ± 11)	0,20 ± 0,03	0,08 ± 0,02*
Астрессин, 1 мкг	407,9 ± 44,8 (100 ± 11)	183,6 ± 25,7** (45 ± 14)	0,21 ± 0,03	0,25 ± 0,04
Астрессин + фенамин	183,6 ± 25,7 (45 ± 14)	461,0 ± 69,2 (113 ± 15)	0,25 ± 0,04	0,24 ± 0,04
<i>Этаминал-натрий, 5 мг/кг</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	388,3 ± 42,8 (100 ± 11)	396,4 ± 39,7 (102 ± 10)	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,03
Этаминал-натрий, 5 мг/кг	384,9 ± 45,3 (100 ± 11)	503,4 ± 70,4 (127 ± 14)	0,18 ± 0,02	0,13 ± 0,02*
Астрессин, 1 мкг	377,2 ± 52,9 (100 ± 14)	169,9 ± 23,8** (45 ± 14)	0,20 ± 0,03	0,24 ± 0,04
Астрессин + этаминал-натрий	169,9 ± 23,8 (45 ± 14)	550,9 ± 77,1* (139 ± 14)	0,24 ± 0,04	0,12 ± 0,02*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении с соответствующим контролем.

сированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент “рассогласования” в течение 10 мин эксперимента, затем проводили внутрибрюшинную инъекцию препарата. Через 30 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент “рассогласования”) за 10-минутный интервал времени [4].

Фармакологические агенты для анализа. В опытах использовали следующие фармакологические агенты: психостимулятор фенамин (1 мг/кг), опиоидный анальгетик морфин (1 мг/кг), этаминал-натрий (5 мг/кг), лей-энкефалин (0,1 мг/кг), которые вводили внутрибрюшинно за 30 мин до начала поведенческих опытов. Для блокады рецепторов кортиколиберина использовали неселективный антагонист астрессин — 1 мкг (“Sigma”, США), который вводили локально в центральное ядро миндалины в объеме 1 мкл.

Скорость подачи раствора, содержащего астрессин, составила 1 мкл/мин. Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах [4, 11]. В качестве контроля использовали введение 0,9 % раствора хлорида натрия.

Статистический анализ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и метода ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фенамин, вводимый системно, активировал реакцию самостимуляции, повышая число нажатий на педаль на 37 % ($p < 0,05$). В сходных условиях опыта этаминал-натрий повышал число нажатий на педаль на 27 % (табл. 1), морфин — на 18 %, а лей-энкефалин угнетал реакцию самостимуляции на 11 % (табл. 2). Пропорционально этому менялись и показатели коэффициента “рассогласования”. Астрессин, вводимый локально в центральное ядро миндалины, снижал число нажатий на педаль более чем в 2 раза (– 55 %). На фоне действия астрессина системно вводимый фенамин не проявлял психоактивирующего эффекта (при-

рост числа нажатий на педаль + 13 % против + 37 % в контроле), эффект этаминал-натрия проявлялся в полной мере (+ 39 %). В то же время активизирующее действие морфина на реакцию самостимуляции гипоталамуса полностью блокировалось астрессинном (– 56 % против + 18 % в контроле), лей-энкефалин еще более угнетал реакцию самостимуляции (– 89 % против – 11 % в контроле).

Таким образом, блокада экстрагипоталамических (в центральном ядре миндалины) рецепторов кортиколиберина астрессинном меняет действие разных наркотиков на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На этом фоне фенамин не проявляет активирующего действия на реакцию самостимуляции, этаминал-натрий сохраняет выраженный психоактивирующий эффект, а у морфина умеренный стимулирующий эффект меняется на депрессантный. Лей-энкефалин при этом вызывает стойкий депрессантный эффект, усиливая действие астрессина. Данные наблюдения сделаны на основе анализа абсолютных величин числа нажатий на педаль, времени нажатия и “коэффициента рассогласования”.

Среди пептидных регуляторов приспособительного поведения кортиколиберин занимает особое место как “первый медиатор” стресса и интегратор всех его компонентов [10, 16].

Являясь одновременно медиатором и нейрогормоном в системе передачи стрессорных сигналов и формирования стрессорного ответа, кортиколиберин способен вызывать те же изменения, что и стрессорные воздействия разной силы и длительности. При его внутрижелудочковом или внутримозговом введении у крыс Вистар возникает дозозависимое усиление двигательной и исследовательской активности, а также усиление эмоциональности в “открытом поле” [3, 5]. Эффект нейрогормона наступает практически сразу и длится не более 30–40 мин, так же, как и эффект кратковременного стресса.

Активация поведения возникает при этом лишь у интактных (“наивных”) животных, которые не подвер-

Таблица 2. Влияние морфина и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс

Вещество	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент “рассогласования”	
	до введения (%)	после введения (%)	до введения	после введения
<i>Морфин, 1 мг/кг</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	411,2 ± 63,4 (100 ± 15)	418,6 ± 41,6 (102 ± 10)	0,23 ± 0,04	0,20 ± 0,04
Морфин, 1 мг/кг	414,6 ± 82,2 (100 ± 20)	489,7 ± 53,9 (118 ± 11)	0,20 ± 0,02	0,13 ± 0,02*
Астрессин, 1 мкг	413,3 ± 53,7 (100 ± 13)	186,8 ± 26,1** (45 ± 14)	0,21 ± 0,03	0,25 ± 0,04
Астрессин + морфин	186,8 ± 26,1 (45 ± 14)	178,5 ± 23,2** (43 ± 13)	0,25 ± 0,04	0,37 ± 0,04*
<i>Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	332,6 ± 46,6 (100 ± 14)	351,4 ± 42,1 (106 ± 12)	0,20 ± 0,03	0,18 ± 0,03
Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг	363,6 ± 70,6 (100 ± 19)	323,1 ± 29,1 (89 ± 9)	0,23 ± 0,02	0,17 ± 0,02
Астрессин, 1 мкг	419,2 ± 94,4 (100 ± 22)	188,6 ± 26,4** (45 ± 14)	0,21 ± 0,03	0,25 ± 0,04
Астрессин + лей-энкефалин	188,6 ± 26,4 (45 ± 14)	46,1 ± 1,4*** (11 ± 3)	0,25 ± 0,04	0,39 ± 0,05*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим контролем.

гались каким-либо воздействиям. Однако в том случае, если они были стрессированы или находились в “открытом поле”, в ответ на введение кортиколиберина происходило снижение ориентировочно-исследовательской активности и усиливалась иммобилизация. Направленность эффекта при этом практически не зависела от того, в какую структуру был введен нейроморфоген либо он был введен в желудочки мозга [2].

Можно лишь с очевидностью говорить о том, что в начальную фазу стресса у “наивных” животных кортиколиберин, скорее всего, служит активатором и медиатором реакции пробуждения (arousal), что лежит в основе формирования поведенческой стратегии. Она приобретает активный характер, если системы обработки информации не зарегистрировали препятствий для борьбы/бегства. Однако в том случае, если эти препятствия есть или реакция arousal была уже активированной, происходит переключение стратегии на пассивную. Таким образом, кортиколиберин может служить как активатором, так и ингибитором поведенческой активности, что зависит, прежде всего, от исходного ее состояния [2, 6].

В наших исследованиях [3] внутрижелудочковое введение кортиколиберина вызывало выраженный анксиогенный эффект, причем, он был связан главным образом с активацией CRF-R₁-рецепторов. Сам кортиколиберин в диапазоне доз 0,1 – 10 мкг умеренно активирует самостимуляцию латерального гипоталамуса (степень активации — 11 – 19 %). Интересно отметить, что астрессин, неселективный антагонист рецепторов кортиколиберина в мозгу, при введении в центральное ядро миндалины оказывает выраженный угнетающий эффект на самостимуляцию, то есть, в этом случае направленность действия астрессина противоположна кортиколиберину.

В нашей работе были использованы 4 наркогена с разным механизмом действия.

Психостимулятор фенамин, введенный на фоне блокады рецепторов кортиколиберина в миндалине, проявлял традиционную направленность своего действия, оказывая активирующий эффект на самостимуляцию. Однако степень активации при этом была существенно ниже, чем в контроле (+ 12 % против + 37 % в контроле). Это в целом укладывается в представление о том, что кортиколиберин и фенамин могут действовать как функциональные агонисты. Сходную направленность действия регистрировали и в случае введения этаминал-натрия. Его способность активировать самостимуляцию в полной мере проявилась и на фоне действия астрессина, причем, величина этой активации была выше, чем у интактных животных. Следовательно, механизмы активации самостимуляции через дофаминергическую мезокортиколимбическую систему (фенамин) и через ГАМК_A-рецептор/Cl⁻-ионофор (этаминал-натрий) при блокаде рецепторов кортиколиберина в значительной степени сохраняются.

Иные результаты были получены при введении морфина и лей-энкефалина. Во-первых, активирующий эффект морфина на самостимуляцию полностью утрачивался: морфин не влиял на самостимуляцию после микроинъекции астрессина в миндалину. Более того, лей-энкефалин проявил сходный эффект, но усилил депрессантное действие астрессина на самостимуляцию, почти полностью (на 89 %) ее блокировав. Это указывает на то, что опиоидные механизмы самостимуляции тесно взаимосвязаны с системой экстрагипоталамического кортиколиберина.

Важно подчеркнуть, что в наших экспериментах использовали центральное ядро миндалины, составляющей основу так называемой системы расширенной миндалины (extended amygdala). Амигдала играет ключевую роль в регуляции поведенческой стратегии [8]. Разрушение центрального и латерального ядер амигдалы снижает развитие стрессорного ответа и увеличивает экспрессию мРНК кортиколиберина как в самой амигдале, так и в паравентрикулярном ядре [13]. С другой стороны, стимуляция центрального и кортикального ядер амигдалы усиливает секрецию гормонов гипоталамико-надпочечниковой системы и изменяет вектор стрессорного поведенческого ответа. Это свидетельствует об активационном влиянии данной структуры на гипоталамус, которое осуществляется как ее прямыми влияниями на нейросекреторные центры, так и на проходящие специализированные нейронные пучки. Так, известно, что через амигдалу в гипоталамус следуют сигналы от адренергических и дофаминергических ядер, особенно голубого пятна, вентральной части продолговатого мозга, а также от парабрахияльных ядер, ядер шва, черной субстанции и других областей мозга. Для них амигдала служит терминальным полем и местом взаимодействия кортиколиберина со многими медиаторами и нейроморфогенами, благодаря чему происходит замыкание еще одного регуляторного контура, связанного с эмоциональной окраской стрессорного ответа. Таким образом, из вышеизложенного становится понятным, что временное выключение рецепторов кортиколиберина в центральном ядре миндалины может блокировать и опиоидные проводящие пути в гипоталамус, следствием чего является угнетение самостимуляции.

ВЫВОДЫ

1. Фенамин, морфин и этаминал-натрий активируют, а астрессин, неселективный антагонист рецепторов кортиколиберина, угнетает реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса.
2. Блокада экстрагипоталамических (в центральном ядре миндалины) рецепторов кортиколиберина астрессином меняет действие разных веществ с наркогенным потенциалом на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На этом фоне фенамин не проявляет активирующего действия на реакцию самостимуляции, этаминал-натрий сохраняет выраженный

психоактивирующий эффект, а у морфина умеренный стимулирующий эффект меняется на депрессантный. Лей-энкефалин при этом вызывает стойкий депрессантный эффект, усиливая действие астрессина.

3. Усиление астрессинном угнетающего действия лей-энкефалина на самостимуляцию мозга, по-видимому, связано с временным выключением активирующего влияния центрального ядра миндалины на гипоталамус

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Г. Пшенникова, *Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции*, Медицина, Москва (2000), сс. 220 – 241.
2. *Основы нейроэндокринологии*, В. Г. Шаляпина, П. Д. Шабанов (ред), Элби-СПб, Санкт-Петербург (2005).
3. В. Ф. Стрельцов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (2003).
4. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *Дофамин и подкрепляющие системы мозга*, Лань, Санкт-Петербург (2002).
5. П. Д. Шабанов, Ш. К. Мещеров, А. А. Лебедев, *Синдром социальной изоляции*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2004).
6. В. Г. Шаляпина, В. В. Ракицкая, *Рос. физиол. ж.*, **89**(5), 585 – 590 (2003).
7. A. Contarino, S. C. Heinrichs, and L. H. Gold, *Neuropeptides*, **33**(4), 1 – 12 (1999).
8. M. Davis, *The amygdala*, J. P. Aggleton (ed.), Wiley-Liss, New York (1992), pp. 255 – 306.
9. F. Holsboer, *J. Psychiatric Res.*, **33**(3), 181 – 214 (1999).
10. G. F. Koob and S. C. Heinrichs, *Brain Res.*, **848**, 141 – 152 (1999).
11. B. E. Leonard, *Fundamentals of psychopharmacology. 2nd ed.*, John Wiley & sons, Chichester-New York (1998).
12. D. A. Lowejoy and R. S. Balment, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **115**(1), 1 – 22 (1999).
13. S. Makino, P. W. Gold and, J. Schulkin, *Brain Res.*, **640**(1), 105 – 112 (1994).
14. M. Owens and C. B. Nemeroff, *Pharmacol. Rev.*, **43**, 425 – 473 (1991).
15. E. A. Rybnikova, M. Pelto-Huikko, V. V. Rakitstaya, and V. G. Shalyapina, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **33**(1), 81 – 84 (2003).
16. G. N. Smagin, S. C. Heinrichs, and A. J. Dunn, *Peptides*, **22**, 713 – 724 (2001).
17. W. W. Vale, J. H. Spiess, C. Rivier, and J. Rivier, *Science*, **213**, 1394 – 1397 (1981).

Поступила 18.03.05

ASTRESSIN BLOCKADE OF AMYGDALOID CORTICOLIBERIN RECEPTORS ELIMINATES THE STIMULATING EFFECTS OF AMPHETAMINE, MORPHINE AND LEU-ENKEPHALIN ON BRAIN SELF-STIMULATION

P. D. Shabanov, A. A. Lebedev, E. E. Voevodin, and V. F. Strel'tsov

Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

Amphetamine (1 mg/kg), morphine (1 mg/kg), and ethaminal sodium (5 mg/kg) activated self-stimulation reaction of lateral hypothalamus in rats. In contrast, intraamygdalary injections of astressin (1 µg/µl), which is a nonselective antagonist of corticoliberin receptors, inhibited this reaction. The astressin blockade of extrahypothalamic corticoliberin receptors in the central nucleus of amygdala modified the effects of various narcogens on self-stimulation reaction. On this background, amphetamine did not activate self-stimulation, ethaminal sodium retained significant psychoactivating effect, whereas the effect of morphine switched from stimulant to depressant. Leu-enkephalin exhibited a stable depressant effect, thus potentiating the action of astressin. The astressin-induced enhancement of the inhibiting action of leu-enkephalin on cerebral self-stimulation is probably related to a temporary switch-off of the activating influence of the central nucleus of amygdala on hypothalamus.