

## МЕТОДИКА

УДК 612.833.8:615.214.24

**М. В. Копаниця, Г. Б. Василінін, О. А. Федорова,  
В. П. Чеховський, О. В. Жук, В. Г. Зіньковський**

### **Використання реакції акустичного здригання мишей для фармакодинамічної оцінки дії етанолу**

*Апробирован метод фармакологической оценки психотропных препаратов, основывающийся на измерении показателей реакции акустического вздрагивания (РАВ), в частности, пикового значения амплитуды РАВ и его латентности. Показана линейная зависимость между влиянием этанола на указанные показатели РАВ и его содержанием в головном мозгу на протяжении первых 8 ч после однократного введения <sup>14</sup>С-этанола в дозе 4 г/кг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения показателей РАВ являются быстрообратимыми эффектами, зависящими от концентрации фармакологического соединения в биофазе действия. Следовательно, показатели РАВ могут быть успешно применены для эффекторного анализа фармакокинетики и для первичного скрининга психотропных препаратов.*

#### **Вступ**

Експериментальна фармакологія нагально потребує розробки сучасних методів випробувань потенційних лікарських засобів. Наявність великої кількості нових хімічних сполук, що мають біологічну активність, вимагає створення таких фармакологічних тестів, котрі дозволяють проводити процедуру скринінгу протягом щонайменшого часу. Загалом, ідеальний метод фармакологічного скринінгу має бути чутливим до незначних змін поведінки тварини, а також надавати статистично вірогідні по можливості кількісні дані. До переваг перспективних методик слід віднести відсутність складного обладнання та можливість проведення експериментів у стислий термін [19].

Враховуючи вищенаведене, можна припустити, що на початкових стадіях доклінічних випробувань варто використовувати мимовільні, природні рефлекторні реакції тварин. Їх зміни здатні надавати важливу інформацію про численні функції головного мозку. Зокрема, відома спроба кількісного аналізу природженої реакції акустичного здригання (РАЗ) мишей після різкого звукового стимулу [13, 21]. Нейрофізіологічні дослідження свідчать про те, що РАЗ опосередкована невеликим угрупованням гігантських нейронів вентрокаудальної частини каудального ретикулярного ядра мосту, які активуються за 3-8 мс по тому, як акустичний стимул досягає вуха [14, 22]. Подальший розвиток РАЗ відбувається внаслідок активації численних мотонейронів стовбура головного мозку та спинного мозку.

© М. В. Копаниця та ін.

Нами розроблено автоматизований варіант методу Horlington і співавт. [13, 21], що дозволяє проводити коректну статистичну оцінку амплітуди та латентності максимуму РАЗ у мишей. У нашій роботі наведено приклад використання цієї методики для аналізу дії етанолу, зокрема, у зіставленні динаміки фармакологічного ефекту препарату з його вмістом в органах і тканинах дослідних тварин.

## Методика

*Вимірювання показників РАЗ.* Досліди проводили на мишах-самицях F1 (СВА х С57В1/6) масою 20–25 г. Для оцінки впливу етанолу на показники РАЗ застосовували камеру з непрозорої пластмаси, дно якої було з'єднано з динамічним датчиком. До кришки камери прикріплювався пристрій, що генерував різкий клацаючий звук. Силу стимулу відрегульовували таким чином, щоб дослідна тварина мимовільно здригалась у відповідь, але без швидкого гальмування рефлексу. Камеру з датчиком і звуковим пристроєм з'єднували з персональним комп'ютером за допомогою аналого-цифрового перетворювача. Власноруч розроблене програмне забезпечення дозволяло відображати індивідуальні криві РАЗ та їх усереднення. За добу до початку експерименту тварин при звичаювали до експериментальних умов, тобто поміщали до камери на 5–10 хв. Під час досліду мишей вносили до камери та реєстрували рефлекторні відповіді на 30 послідовних звукових стимулів з інтервалом 8 с. На рис. 1 показано приклад такої реєстрації (звукова стимуляція збігається з початком кривої). Якісний характер РАЗ мишей у наших експериментах був подібним до аналогічної реакції щурів та інших ссавців, а також і людини [14]: крива динамічного тиску на дно камери являла собою декрементне коливання з яскраво вираженими першими двома фазами, позитивною та негативною (див. рис. 1 та рис. 2). Найінформативнішими показниками РАЗ виявились амплітуда першого піку ( $A$ ) та його латентність ( $T$ ), тобто час від звукового стимулу до настання піку (див. рис. 2).

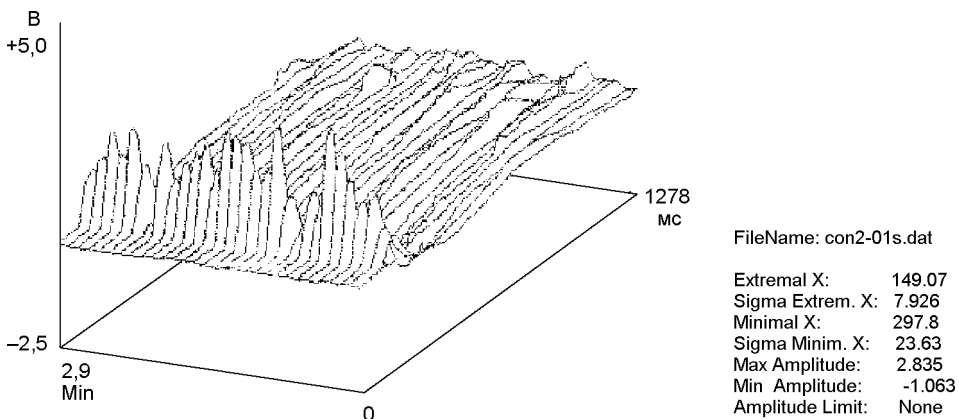


Рис. 1. Приклад реєстрації 30 послідовних реакцій акустичного здригання (РАЗ) мишей. За віссю абсцис — амплітуда РАЗ; за віссю ординат — час експерименту у хвиликах.



Рис. 2. Усереднена крива з 30 послідовних реакцій акустичного здригання мишей:  $A$  — амплітуда першого піку;  $T$  — латентність  $A$ .

*Вивчення дозозалежності седативної дії етанолу на показники РАЗ.* У цій серії дослідів  $A$  та  $T$  вимірювали за 15 хв після одноразового внутрішньоочеревинного введення мишам етанолу (1–5 г/кг) та фізіологічного розчину (контрольна група). Кожна група нараховувала 9–10 особин.

*Вивчення часового розвитку седативної дії  $^{14}\text{C}$ -етанолу на РАЗ одночасно з дослідженням його фармакокінетики.* Вивчення взаємозв'язку фармакологічного ефекту речовини та її концентрації у відповідних тканинах надає можливість оптимально керувати цим ефектом. Опис такого взаємозв'язку становить предмет фармакокінетично-фармакодинамічних досліджень [12, 17]. Для зіставлення фармакодинаміки етанолу з його концентрацією в різних частинах організму нами було застосовано  $^{14}\text{C}$ -мічений препарат етанолу, що дозволяв одночасно реєструвати седативний ефект етанолу на РАЗ і визначати загальний вміст  $^{14}\text{C}$ -етанолу та його мічених метаболітів у органах і тканинах мишей. Зокрема, визначення вмісту радіоактивного матеріалу проводили в головному мозку, печінці та нирках дослідних тварин. Ці органи гомогенізували з етанолом (96 %) у співвідношенні 1 : 5. Для визначення загальної радіоактивності до вимірювальних флаконів вносили 0,3 мл гомогенату та додавали 10 мл толуол-спиртової сцинтиляційної рідини. Плазму крові отримували після декапітації тварин, відбору крові до пробірок, зволжених розчином гепарину та подальшого центрифугування при  $2000 \text{ хв}^{-1}$ . Для визначення радіоактивності відбирали 0,1–0,3 мл плазми. Визначення радіоактивності проводили, застосовуючи сцинтиляційний лічильник «ЛКВ Rackbeta» (Швеція).

*Пороги чутливості до стрихніну.* Окрім застосування показників РАЗ, перебіг фармакологічної дії етанолу протягом 24 год оцінювали також за впливом спирту на судомні реакції, викликані введенням стрихніну. Стрихнін вводили внутрішньовенною інфузією у хвостову вену [2]. Водний розчин стрихніну (0,02 %) вводили з постійною швидкістю 0,01 мл/с і визначали дві послідовні стадії судомної дії стрихніну: клоніко-тонічні судоми (КТС) та тонічну екстензію (ТЕ). У момент настання цих стадій реєстрували об'єм введеного розчину з подальшим перерахуванням у міліграм на 1 кг маси тварини.

*Загальна схема експерименту.* Тварин розподіляли на 8 груп по 10 мишей. У кожній групі реєстрували показники РАЗ ( $A$  та  $T$ ) за 15 хв після введення фізіологічного розчину (I група — контроль) та за 0,25; 1; 4; 6; 8; 14 та 24 год (групи II–VIII) після введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу в дозі 4 г/кг.

Відразу після реєстрації показників РАЗ у 5 мишей з кожної групи (у групі I — у всіх 10 особин) визначали пороги чутливості до стрихніну та загальну радіоактивність в органах тварин. У решти тварин визначали лише загальну радіоактивність в органах і плазмі крові.

**Хімічні сполуки.** Під час досліджень використовували  $^{14}\text{C}$ -етанол (1,3 Сі/моль, «Ізотоп», Росія); 0,1%-й розчин нітрату стрихніну («Мосхімфармпрепарати», Росія); 1,4-ди-(5-феніл-2-оксазоліл)бензол сцинтиляційний; 2,5-дифенілоксазол сцинтиляційний, толуол сцинтиляційний («Реахім», Україна).

**Аналіз результатів.** Результати представлено у вигляді середнього арифметичного значення  $\pm$  стандартне відхилення. Для побудови графіків використовували програмний пакет Origin 5.0 (Microcal Software, Inc, США). Статистичну оцінку результатів проводили, використовуючи парний та непарний критерій  $t$  Стьюдента. Відмінності між результатами вважали статистично вірогідними при  $P < 0,05$ .

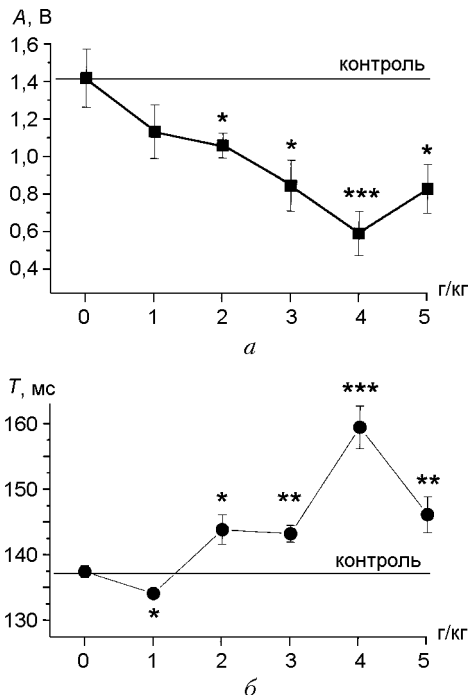
### Результати

Як продемонстровано на рис. 3, а, одноразове внутрішньоочеревинне введення етанолу дозозалежним чином зменшувало амплітуду РАЗ. Натомість  $T$  незначно зменшувалася при дозі етанолу 1 г/кг та збільшувалася в інтервалі доз 2—5 г/кг (див. рис. 3, б).

Вивчення перебігу змін показників РАЗ протягом 24 год після одноразового введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу в дозі 4 мг/кг показало, що  $A$  стрімко знижується протягом перших 15 хв після ін'єкції та залишається вірогідно нижчим за контрольні значення в інтервалі 0,25—4 год (рис. 4, а). В інтервалі 6—24 год  $A_{\text{експ}}$  статистично не відрізнялася від  $A_{\text{кон}}$ . Як і у випадку з  $A$ , максимальні значення  $T$  також спостерігалися за 15—60 хв після введення етанолу (див. рис. 4, б). Згодом, в інтервалі 1—8 год  $T$  лінійно знижувалася до значень, що не відрізнялися від контрольних показників груп.

Протисудомна дія однократного введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу оцінювалася за збільшенням мінімальних ефективних доз стрихніну, що викликали КТС та ТЕ (рис. 5). З'ясувалося, що власне протисудомна активність спостерігалася в інтервалі 0,25—4 год після ін'єкції етанолу з максимумом на 4-й годині. На 6-й та 8-й годині значення

Рис. 3. Залежність величин амплітуди (а) та латентності (б) реакцій акустичного здригання від одноразової дози внутрішньоочеревинно введеного етанолу. (тут і на рис. 4, 5 \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$  порівняно з контролем).



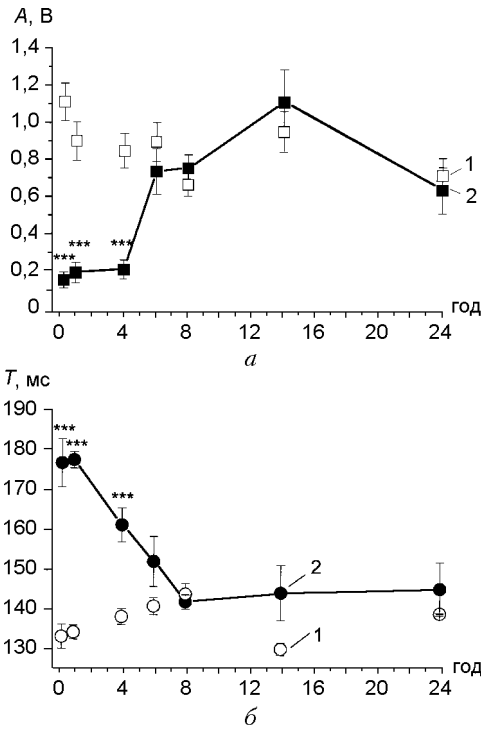


Рис. 4. Зміни величин амплітуди (а) та латентності (б) реакції акустичного здригання протягом 24 год після одноразового внутрішньочеревинного введення <sup>14</sup>С-етанолу в дозі 4 г/кг. 1 — експериментальні значення після введення етанолу, 2 — контроль даної групи, виміряний до введення етанолу.

ефективних доз стрихніну були вірогідно меншими за контрольні, тобто в цей часовий проміжок етанол чинив просудомний вплив. На 14-й та 24-й годині після введення етанолу ефективні дози стрихніну не відрізнялися від значень у контрольній групі.

Дослідження фармакокінетики <sup>14</sup>С-етанолу свідчать про інтенсивні процеси надходження та розподілу загального радіоактивного матеріалу в організмі дослідних тварин (рис. 6). Для головного мозку, нирок і плазми крові були характерни-

ми швидка фаза надходження <sup>14</sup>С-етанолу, що сягала максимуму вже на 15-й хвилини та фаза елімінації радіоактивного матеріалу, визначена протягом 1—8 год після введення. Після 8-ї години в цих органах реєстрували стаціонарно низький вміст <sup>14</sup>С-матеріалу. Натомість у печінці концентрація радіоактивних продуктів збільшувалася до 6-ї години дослідження, після чого спостерігалось зниження рівня радіоактивності (6—14 год) та її стабілізація на низькому рівні (14—24 год). Найбільша концентрація <sup>14</sup>С-продуктів відзначалась у печінці, а найменша — у плазмі крові.

### Обговорення

Використання методики реєстрації реакції безумовного рефлекторного здригання для оцінки дії психотропних препаратів має низку істотних переваг порівняно з іншими фармакологічними тестами. По-перше, параметри відповіді біосистеми однозначно визначаються вхідним впливом (звуковим сигналом) та є передбачуваними на відміну від методик дослідження вільної поведінки тварин. По-друге, ця методика надає у розпорядження дослідника дискретні значення показників здригання, що піддаються коректному статистичному аналізу.

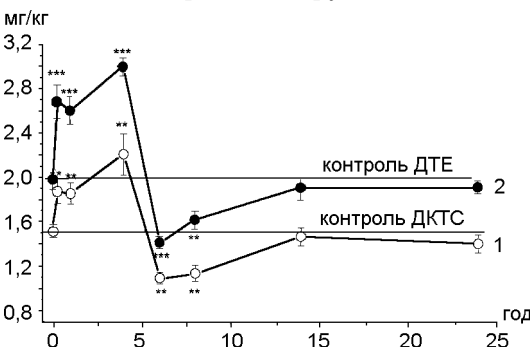
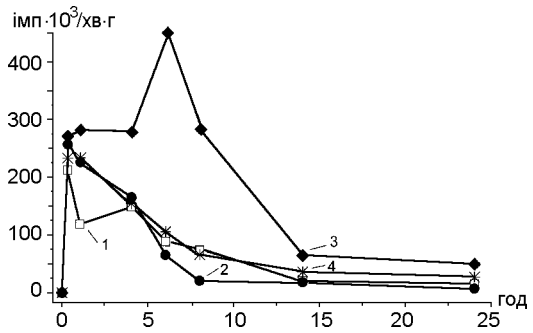


Рис. 5. Зміни порогових внутрішньочеревинних доз стрихніну, що викликали клоніко-тонічні судоми (ДКТС) та тонічну екстензію (ДТЕ) протягом 24 год після одноразового внутрішньочеревинного введення <sup>14</sup>С-етанолу в дозі 4 г/кг. 1 — ДКТС, 2 — ДТЕ.

Рис. 6. Зміни вмісту  $^{14}\text{C}$ -мічених продуктів у плазмі крові, мозку, нирках і печінці протягом 24 год після одноразового внутрішньоочеревинного введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу в дозі 4 г/кг: 1 — плазма, 2 — мозок, 3 — печінка, 4 — нирки. У всіх випадках стандартне відхилення не перевищувало 25 % від середнього арифметичного.



Як впливає з наших експериментів, показники РАЗ однозначно змінюються при введенні тваринам етанолу (див. рис. 3). Очікуваний седативний ефект етанолу проявлявся у зменшенні  $A$  та збільшенні  $T$ . Втім, при дозі етанолу 1 г/кг латентність зменшувалася (див. рис. 3, б), що співпадає з відомостями про збуджуючу дію низьких доз алкоголю на мишей [5, 7, 16, 18].

Слід відзначити, що запропонована методика дозволяла зберегти тварин для паралельних експериментів. Зокрема, одночасно з вимірюванням показників РАЗ, нами було досліджено фармакокінетику  $^{14}\text{C}$ -етанолу, а також його протисудомну дію в тесті антагонізму зі стрихніном.

Швидкість надходження та елімінації етанолу та його радіоактивних метаболітів загалом збігаються з даними інших авторів. У праці Власової та Родіонова [1] максимальна концентрація етанолу в плазмі крові спостерігалася за 15 та за 30 хв після внутрішньоочеревинного введення мишам ліній C57Bl/6 та CBA відповідно. Особливості елімінації  $^{14}\text{C}$ -етанолу у мишей F1 (CBA x C57Bl/6) у даній роботі є аналогічними нашим попереднім дослідженням, проведеним на мишах лінії C57Bl/6 [3]. У зазначеній роботі спостерігалось лінійне зниження кількості радіоактивних продуктів у інтервалі 0,17–6 год, після чого концентрація  $^{14}\text{C}$ -продуктів залишалася стабільно низькою. Формально центральною ланкою схеми розподілу  $^{14}\text{C}$ -етанолу є плазма крові, але паралельність процесів надходження та елімінації алкоголю в крові, нирках і головному мозку (див. рис. 6) дозволяють об'єднати їх у загальний центральний відсік кінетичної схеми розподілу етанолу. В свою чергу, печінка є периферичним, стосовно плазми крові, відсіком цієї схеми розподілу. Цікаво відзначити, що в наших дослідах на мишах лінії CBA до периферичного відсіку належав також головний мозок [4]. Можна припустити, що значні міжлінійні відмінності у фармакокінетиці етанолу, ймовірно, зумовлюють різноманітність фармакологічних ефектів алкоголю та диференціальний рівень його добровільного споживання у різних ліній мишей [5, 6, 9, 10, 11, 15, 20].

Оскільки існують достатні підстави припускати, що психотропна дія етанолу опосередкована його впливом на мозок, нами було оцінено взаємозв'язок модуляції показників РАЗ та концентрації  $^{14}\text{C}$ -етанолу, а також його метаболітів у головному мозку. Аналіз залежності різниці між  $A_{\text{кон}}$  та  $A_{\text{експ}}$  від вмісту загального радіоактивного матеріалу в головному мозку мишей свідчить про наявність динамічної (протягом 0,25–8 год) та стаціонарної (протягом 8–24 год) фаз розвитку седативного ефекту етанолу (рис. 7, а). Апроксимація результатів у динамічній фазі прямою, що проходить крізь

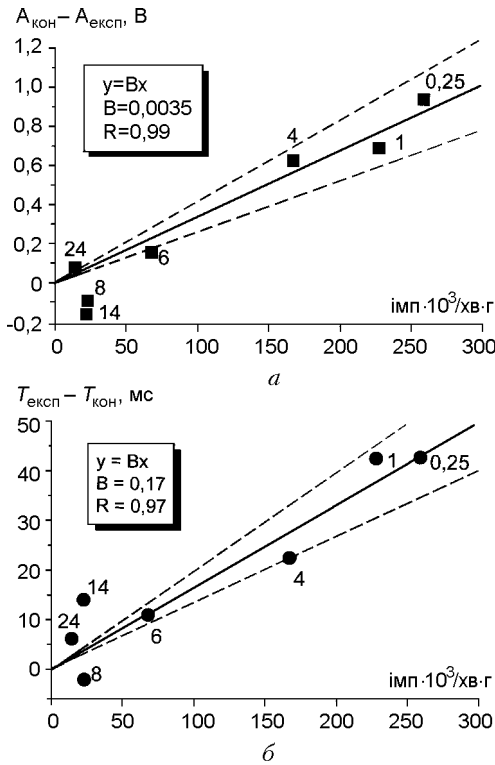


Рис. 7. Зміни величин  $\Delta A = A_{\text{кон}} - A_{\text{експ}}$  (а) та  $\Delta T = T_{\text{експ}} - T_{\text{кон}}$  (б) залежно від загальної радіоактивності в головному мозку протягом 24 год після одноразового внутрішньоочеревинного введення  $^{14}\text{C}$ -етанолу в дозі 4 г/кг. Результати в проміжку 0,25–8 год апроксимували прямою, що проходить крізь початок координат. Пунктиром позначено межу 95 % довірчого інтервалу апроксимації.

початок координат, свідчить про лінійний характер цієї залежності та про позитивну кореляцію ( $R = 0,99$ ) між величиною  $\Delta A = A_{\text{кон}} - A_{\text{експ}}$  та концентрацією мічених продуктів у головному мозку. Аналогічним чином відбуваються зміни величини  $\Delta T = T_{\text{експ}} - T_{\text{кон}}$  (рис. 7, б). Слід зазначити, що динамічна фаза розвитку ефектів етанолу на показники РАЗ збігається в часі з фазою лінійного зниження концентрації  $^{14}\text{C}$ -етанолу та його метаболітів у централь-

ному відсіку (плазма крові — мозок — нирки) кінетичної схеми розподілу етанолу в організмі мишей (див. рис. 6). У стаціонарній фазі (8–24 год) вміст радіоактивного матеріалу в цих органах був стабільно низьким. Отже, зміни показників РАЗ є швидкооборотними ефектами, тобто такими, що безпосередньо залежать від концентрації етанолу в біофазі дії [3].

Аналіз впливу етанолу на величину внутрішньовенних доз стрихніну, що викликають клонічні судоми та тонічну екстензію, засвідчив (див. рис. 5), що протягом 24 год після одноразового введення етанолу в дозі 4 г/кг протисудомна дія алкоголю спостерігалася тільки в інтервалі 0,25–4 год. За 6 та 8 год реєстрували проконвульсійні ефекти етанолу, тобто стрихнін викликав судомні прояви у менших дозах. Подібна просудомна фаза впливу етанолу була описана нами у випадку реєстрації мінімальних ефективних доз бікукуліну, що також викликали КТС та ТЕ у мишей ліній СВА та С57В1/6 [4]. Імовірно, що механізми, які опосередковують просудомні ефекти етанолу у мишей є певною мірою спільними з тими, що забезпечують абстинентні прояви у людини. Слід зауважити, що розвиток протисудомної дії етанолу та його седативного впливу на РАЗ не були паралельними: максимум протисудомного ефекту реєстрували на 4-ту годину після введення (див. рис. 5), у той час як седативна дія була найбільшою в проміжку 0,25–1 год (див. рис. 4). Також, виходячи з показників РАЗ, ми не відзначили підвищеної збудливості тварин на 6-ту та 8-му годину після введення алкоголю, яка могла би корелювати з фазою просудомного впливу етанолу. Отже можна дійти висновку, що седативний ефект етанолу та його вплив на судоми, викликані інфузією стрихніну, опосередковуються дещо відмінними механізмами. Оскільки максимум протисудомної дії та фаза просудомного

впливу етанолу (див. рис. 5) очевидно не корелюють прямим чином з вмістом радіоактивного матеріалу (див. рис. 6), можна припустити, що ефекти етанолу та його метаболітів на стрихнінові судоми частково залежать від активації затриманих внутрішньоклітинних процесів, або ж від ролі процесів синаптичної пластичності [8].

Таким чином основний результат проведеного дослідження — доведення наявності двофазних змін фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей етанолу. Зокрема, протягом періоду інтенсивного зниження концентрації  $^{14}\text{C}$ -етанолу та його метаболітів у біофазі дії спостерігається виразна седативна та протисудомна дія алкоголю. В проміжок часу між 6-ю та 8-ю годиною після введення етанол чинив просудомний вплив. Після 8-ї години спостерігалася стаціонарно низька концентрація етанолу та його метаболітів у всіх органах. У цей період (14–24 год після введення) показники РАЗ та дози стрихніну, що викликали судомні прояви статичтно не відрізнялися від контрольних значень.

Отримані результати дозволяють запропонувати величини амплітуди першого піку РАЗ та його латентність для використання як показників дії фізіологічно активних речовин на ЦНС, що однозначно змінюються залежно від концентрації сполук у мозку та крові тварин. Наприклад, реєстрація показників РАЗ може застосовуватися для ефекторного аналізу фармакокінетики та початкового скринінгу різноманітних психотропних препаратів.

**M. V. Kopanitsa, G. B. Vasilinin, E. A. Fedorova, V. P. Chekhovsky,  
O. V. Zhuk, V. G. Zinkovsky**

#### **THE USE OF THE ACOUSTIC STARTLE RESPONSE OF THE MOUSE FOR THE PHARMACODYNAMIC ASSESSEMENT OF THE ETHANOL ACTION**

A method of the pharmacological screening of psychotropic drugs that is based on the estimation of the peak amplitude and latency of the acoustic startle response (ASR) is suggested. A linear relationship between the changes of the ASR parameters induced by acute i.p.  $^{14}\text{C}$ -ethanol administration and its contents in brain is demonstrated. It is proposed that changes of the ASR parameters are strictly dependent upon the concentration of a modulatory drug in the biophase of action (brain, serum) and therefore can be utilised for the effector analysis of pharmacokinetics and preliminary screening of psychotropic drugs.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev;*

*A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute  
National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa;*

*I. I. Mechnikov National University, Odessa*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Власова Н. В., Родионов А. П. Фармакокінетика етанолу і передраположеність животної до добровільної алкоголізації. — В кн.: Експериментальна і клінічна фармакокінетика. — М., 1988. — С. 118-123.
2. Головенко Н. Я., Зиньковський В. Г., Жук О. В. і др.. Оптимізація методу інфузії зворотних агоністів ГАМК-рецепторного комплексу при аналізі швидкообратимих



- эффектов транквилизаторов и этанола // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — **123**, № 5. — С. 551-554.
3. Жук М. С., Зиньковский В. Г., Жук О. В. и др. Оценка быстрообратимых эффектов этанола и фармакокинетический прогноз // Там же. — № 6. — С. 673-676.
  4. Зиньковский В. Г., Жук О. В., Головенко Н. Я. Модификация эффектов экзогенных лигандов ГАМК-медиаторной системы этанолом — метод анализа динамики противосудорожной и абстинентной фаз действия спиртов. — В кн.: Тез. 8-го сов.-итал. симпоз. по нейропсихофармакологии. — 1990. — С. 15.
  5. Ланин И. П., Назаренко С. Е. Различия между кривыми доза-эффект для этанола по локомоции и вставаниям у мышей разных линий. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1979. — **88**, №7. — П. 31-32.
  6. Crabbe J. C. Sensitivity to ethanol in inbred mice: genotypic correlations among several behavioral responses // Behav. Neurosci. — 1983. — **97**, N 2. — P. 280-289.
  7. Crabbe J. C. Jr, Johnson N. A., Gray D. K. et al. Biphasic effects of ethanol on open-field activity: sensitivity and tolerance in C57BL/6N and DBA/2N mice // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1982. — **96**, N 3. — P. 440-451.
  8. Dahchour A., De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate // Prog. Neurobiol. — 2000. — **60**, N 4. — P. 343-362.
  9. Deitrich R. A., Bludeau P., Erwin V. G. Phenotypic and genotypic relationships between ethanol tolerance and sensitivity in mice selectively bred for initial sensitivity to ethanol (SS and LS) or development of acute tolerance (HAFT and LAFT) // Alcohol Clin. Exp. Res. 2000. — **24**, N 5. — P. 595-604.
  10. Dudek B. C., Phillips T. J. Distinctions among sedative, disinhibitory, and ataxic properties of ethanol in inbred and selectively bred mice // Psychopharmacology (Berl.). — 1990. — **101**, N 1. — P. 93-99.
  11. Faulkner T. P., Cantleberry S. B., Watts V. J. et al. Comparative pharmacokinetics of ethanol in inbred strains of mice using doses based on total body water // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1990. — **14**, N 1. — P. 82-86.
  12. Holford N. H. Concepts and usefulness of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1990. — **4** (Suppl 2), — P. 93s-101s.
  13. Horlington M. A method for measuring acoustic response latency and magnitude in rats: detection of a single stimulus using latency measurements // Physiol. Behav. — 1968. — **3**, — P. 839-844.
  14. Koch M. The neurobiology of startle // Prog. Neurobiol. — 1999. — **59**, N 2. — P. 107-128.
  15. Lin D. C. Brain and blood levels of ethanol and acetaldehyde in strains of mice with different preferences for ethanol // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1975. — **11**, N 3. — P. 365-371.
  16. Middaugh L. D., Boggan W. O., Randall C. L. Stimulatory effects of ethanol in C57BL/6 mice // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1987. — **27**, N 3. — P. 421-424.
  17. Sheiner L. B., Steimer J. L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 2000. — **40**, — P. 67-95.
  18. Tabakoff B., Kiianmaa K. Does tolerance develop to the activating, as well as the depressant, effects of ethanol? // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — **17**, N 5. — P. 1073-1076.
  19. Thompson E. B. Drug Bioscreening: Drug Evaluation Techniques in Pharmacology — 1990. — P. 3-52.
  20. Tritto T., Dudek B. C. Differential activating effects of ethanol in C57BL/6Abg and DBA/2Abg mice // Alcohol. — 1994. — **11**, N 2. — P. 133-139.
  21. White E. H., Horlington M. An apparatus for measuring startle response and motor activity in rats // Med. Biol. Eng. — 1969. — **7**, N 3. — P. 325-327.
  22. Yeomans J. S., Frankland P. W. The acoustic startle reflex: neurons and connections // Brain Res. Rev. — 1995. — **21**, N 3. — P. 301-314.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;  
Фіз.-хім. ін-т ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса;  
Нац. ун-т ім. І.І. Мечникова, Одеса

Матеріал  
надійшов  
до редакції  
11.01.2001