

УДК 615.767.22

Ээро ВАСАР, Андрес СООСААР, Ааво ЛАНГ

УЧАСТИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА

Длительное введение нейролептиков, эффективных и распространенных антипсихопатических веществ, вызывает весьма разнонаправленные изменения в активности нейромедиаторных систем мозга (Алликметс и др., 1984). Среди этих изменений наиболее значимыми являются сдвиги в плотности нейрональных рецепторов центральной нервной системы (Алликметс и др., 1984, 1986). Установлено, что длительное введение нейролептиков вызывает увеличение числа дофамин₂- и глутаматных рецепторов в переднем мозге (Жарковский, Алликметс, 1986), в то время как плотность ГАМК_A- и бензодиазепиновых рецепторов понижается (Алликметс и др., 1986). Отражением этих изменений на молекулярном уровне является гиперчувствительность подопытных животных к поведенческим эффектам дофаминомиметиков (Жарковский, Алликметс, 1986), поведенческие же эффекты агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола и бензодиазепинового антагониста Ro 15-1788 извращаются (Васар и др., 1986). В последние годы появились данные, что длительное применение различных по химической структуре нейролептиков (галоперидола, хлорпромазина и клозапина) вызывает заметное увеличение содержания октапептида холецистокинина (ХЦК-8) в подкорковых структурах мозга (Freu, 1983). Установлено, что длительное введение типичного нейролептика галоперидола понижает плотность ХЦК-8 рецепторов в переднем мозге (Васар и др., 1986) и ослабляет поведенческие эффекты агониста ХЦК-8 рецепторов церулена, вызывая к ним гипочувствительность. Показано, что ХЦК-8 является сомедиатором дофамина в мезолимбических структурах (Hökfelt и др., 1980), а ГАМК — в гиппокампе и корковых структурах больших полушарий (Kosaka и др., 1985). Целью настоящего исследования было изучение роли ХЦК-8 рецепторов в тех поведенческих и нейрохимических изменениях, которые наблюдаются после длительного введения галоперидола.

Методика

Опыты проводили на крысах (самцы массой 220—270 г) и мышах (самцы массой 20—25 г). На крысах провели два исследования: первый в октябре, второй — в декабре 1986 г. Следует отметить, что второй опыт был завершен непосредственно перед резким похолоданием. В течение 15 дней крысам вводили внутривенно галоперидол (0,5 мг/кг в день, «Gedeon Richter», Венгрия) или физиологический раствор. Через 72 ч после отмены галоперидола животных разделили на две группы: одни были использованы для поведенческих исследований, другие — для опытов радиолигандного связывания. Перед началом поведенческих опытов половине крыс подкожно ввели церулеин (40 мкг/кг, «Farmitalia-Carlo Erba», Италия), остальным — физиологи-

ческий раствор. После введения дважды — через 24 ч и через 7 дней — определяли основные поведенческие эффекты индиректного дофаминомиметика фенамина (2 мг/кг): стереотипное поведение по условной шкале (Costall, Naylor, 1974) и усиление ориентировочно-исследовательской активности. Первое исследовали через 30 мин после введения фенамина, второе — через 45 мин. Ориентировочно-исследовательскую активность оценивали на открытом поле (100×100×40 см), где в течение 5 мин с помощью независимых фотоэлектрических каналов определяли двигательную активность крыс.

Радиолигандное связывание определяли на основе параметров связывания ³H-пентагастрина (уд. активность 81 Ки/ммоль, NEN, США) и ³H-флуниотразепама (уд. активность 81 Ки/ммоль, «Amersham International», Англия) в коре больших полушарий, и ³H-спироперидола (уд. активность 17 Ки/ммоль, «Amersham International», Англия) в хвостатом ядре. Связывание ³H-пентагастрина, лиганда центральных ХЦК-8 рецепторов, проводили по методике М. Преизманна (Praisman и др., 1983), связывание ³H-флуниотразепама и ³H-спироперидола — по методике, описанной нами ранее (Нурк и др., 1984). Данные опытов обрабатывали с помощью анализа Скотчарда.

В отдельной серии опытов на мышах-самцах в течение 15 дней определяли влияние длительного введения галоперидола (0,5 мг/кг в день) и церулеина (0,1 мг/кг в день) на поведенческие эффекты фенамина, мусцимола («Serva», ФРГ) и Ro 15-1788 («Hoffmann-La Roche», Швейцария). Фенамин (3 мг/кг), мусцимол (1 мг/кг) и Ro 15-1788 (10 мг/кг) вводили за 15 мин до помещения мышей в фотоэлектрический актометр (диаметр 40 см). Параллельно с поведенческими опытами исследовали связывание ³H-спироперидола, ³H-пентагастрина, ³H-флуниотразепама и ³H-эторфина (уд. активность 36 Ки/ммоль, «Amersham International», Англия) по методике Owen и др., 1985.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты двух независимых исследований существенным образом различались (табл. 1). Если в октябре фенамин у контрольных крыс вызывал характерное усиление двигательной активности, то в декабре, как не парадоксально, он таким действием не обладал. В октябре длительное введение галоперидола усиливало поведенческие эффекты фенамина: двигательную активность больше, стереотипную — меньше. В декабре действие фенамина ослабилось (табл. 1). Неодинаковым было в этих двух опытах и действие однократно введенного церулеина: в октябре он устранял повышенную чувствительность к фенамину, вызванную длительным введением галоперидола, в декабре, наоборот, восстанавливал (табл. 1).

Заметно отличалось и действие длительного введения галоперидола на связывание различных радиолигандов (табл. 2). В октябре отмечали достоверное увеличение плотности мест связывания ³H-спироперидола в хвостатом ядре (дофамин₂-рецепторы) и понижение ³H-флуниотразепама и ³H-пентагастрина (ХЦК-8 рецепторы) в коре больших полушарий. Эти изменения характерны длительному введению галоперидола (Васар и др., 1986). В декабре установили лишь умеренное увеличение числа дофамин₂-рецепторов, в то время как плотность бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов имела даже тенденцию к повышению (табл. 2).

В опытах на мышах длительное введение галоперидола и церулеина оказывало весьма сходное влияние на поведенческие эффекты фенамина, мусцимола и Ro 15-1788 (табл. 3). После их длительного введе-

Влияние длительного введения галоперидола (0,5 мг/кг в день, в течение 15 дней) на поведенческие эффекты фенамина (2 мг/кг) и церулеина (40 мкг/кг)

	I опыт (октябрь)					II опыт (декабрь)				
	Физиологический раствор + физиологический раствор	Физиологический раствор + церулеин + фенамин	Галоперидол + фенамин	Галоперидол + церулеин + фенамин	Физиологический раствор + физиологический раствор	Физиологический раствор + фенамин	Физиологический раствор + церулеин + фенамин	Галоперидол + фенамин	Физиологический раствор + церулеин + фенамин	Галоперидол + церулеин + фенамин
1-й день										
Стереотипная активность, баллы	0	1,28±0,12	1,13±0,14	1,57±0,15	1,20±0,13*	0	1,16±0,15	0,84±0,14	1,38±0,12	1,44±0,20
Двигательная активность, имп / 5 мин	38±3,6	106±7,2	105±6,4	138±8,2	75±6,3*	44±5,2	57±4,8	55±5,3	39±4,0	81±5,6*
7-й день										
Стереотипная активность, баллы	0	1,52±0,15	1,09±0,17*	1,53±0,18	1,11±0,12*	0	1,28±0,13	1,21±0,15	1,43±0,12	1,63±0,15
Двигательная активность, имп / 5 мин	32±3,8	104±8,2	71±6,9*	108±7,9	54±5,6*	38±4,6	46±4,5	40±3,8	34±3,0	91±8,0*

* $p < 0,05$ (по U -тесту Манна—Уитни).

Влияние длительного введения галоперидола (0,5 мг/кг, в течение 15 дней) на дофамин₂, бензодиазепиновые и ХЦК-8 рецепторы в мозге крыс

	I опыт (октябрь)			II опыт (декабрь)		
	Физиологический раствор	Галоперидол	%	Физиологический раствор	Галоперидол	%
³H-спироперидол						
K_D , нМ	0,47 ± 0,06	0,46 ± 0,07	98	0,60 ± 0,07	0,58 ± 0,05	97
$Св_{макс}$, фмолей/мг белка	352 ± 25	460 ± 28*	131	382 ± 24	425 ± 20	111
³H-флунигразепам						
K_D , нМ	2,56 ± 0,20	3,09 ± 0,25	121	1,84 ± 0,25	1,52 ± 0,15	83
$Св_{макс}$, фмолей/мг белка	2930 ± 280	2380 ± 270*	81	1535 ± 180	1690 ± 150	110
³H-нентагастрин						
K_D , нМ	1,07 ± 0,10	1,01 ± 0,12	94	0,80 ± 0,06	0,69 ± 0,07	86
$Св_{макс}$, фмолей/мг белка	40,2 ± 2,0	33,2 ± 2,5*	83	39,2 ± 2,5	42,0 ± 2,7	107

* $p < 0,05$ (t — тест Стьюдента). $Св_{макс}$ — число мест связывания; K_D — константа диссоциации.

Влияние длительного введения (15 дней) галоперидола (0,5 мг/кг в день) и церулеина (0,1 мг/кг в день) на действие фенамина, мусцимола и Ro 15—1788 при изучении двигательной активности мышей, имп/30 мин

Вещество, доза	Физиологический раствор	Галоперидол	Церулеин
Физиологический раствор	171±15	188±14	184±18
Фенамин (3 мг/кг)	409±30	598±45*	704±62*
Мусцимол (1 мг/кг)	89±10	203±36*	170±28*
Ro (15—1788 (10 мг/кг)	261±17	162±15*	193±16*

* $p < 0,05$ (u -тест Манна—Уйтни, по сравнению с длительным введением физиологического раствора).

ния фенамин (3 мг/кг) еще сильнее стимулировал двигательную активность мышей, в то время как к эффектам мусцимола (1 мг/кг) и Ro 15-1788 (10 мг/кг) развивалась толерантность. Мусцимол не был способен угнетать двигательную активность, а Ro 15-1788 больше не оказывал стимулирующего влияния на поведение мышей (табл. 3). Сходным было и влияние длительного введения галоперидола и церулеина на плотность разных рецепторов в головном мозге мышей (табл. 4). Под их влиянием повысилось число дофамин₂-рецепторов в хвостом ядре и опиоидных рецепторов в лимбических структурах. Число ХЦК-8 рецепторов уменьшилось в коре больших полушарий как после длительного применения галоперидола, так и церулеина (табл. 4). Плотность бензодиазепиновых рецепторов изменялась в зависимости от исследованных структур. Если в переднем мозге галоперидол и церулеин уменьшали их число, то в стволе мозга наблюдалось достоверное их повышение.

Сравнение данных двух независимых исследований, проведенных в октябре и декабре, дает нам основание полагать, что чувствительность дофаминовых рецепторов во многом зависит от функционального состояния ХЦК-8 и бензодиазепиновых рецепторов в переднем мозге. Гиперчувствительность на дофаминовых рецепторах в хвостом ядре и мезолимбических структурах развивается только при существенном понижении числа бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов в коре больших полушарий при длительном введении галоперидола. На фоне некоторого увеличения их числа в декабре наблюдается понижение чувствительности дофаминовых рецепторов на двигательную активность крыс, о чем свидетельствует ослабление стимулирующего влияния индиректного дофаминомиметика фенамина. Следует отметить, что поведенческие и биохимические изменения, вызванные галоперидолом в октябре, типичны, в то время как в декабре галоперидол оказывал парадоксальное действие. По всей вероятности сдвиги последнего можно связывать с метеорологическими условиями, а именно, с быстрым и резким похолоданием. От изменения числа ХЦК-8 и бензодиазепиновых рецепторов зависит и действие церулеина после длительного введения галоперидола. Однако в любом случае церулеин изменял чувствительность дофаминовых рецепторов, вызванную галоперидолом. При развитии гиперчувствительности дофаминовых рецепторов однократное введение церулеина полностью устраняло усиление поведенческих эффектов фенамина, вызванное галоперидолом, а при пониженной чувствительности — восстанавливало. Уменьшение чувствительности дофаминовых рецепторов под влиянием церулеина хорошо согласуется с клиниче-

Влияние длительного введения (15 дней) галоперидола (0,5 мг/кг в день) и церулеина (0,1 мг/кг в день) на связывание дофамин₂, бензодиазепиновых, опиоидных и ЦКК-8 рецепторов в мозге мышей

Радиолиганды	Физиологический раствор		Галоперидол		Церулеин	
	К _д	Св _{макс}	К _д	Св _{макс}	К _д	Св _{макс}
	3Н-спироперидол в стриатуме	0,47 ± 0,05	348 ± 30	0,62 ± 0,05	450 ± 25*	0,63 ± 0,05
3Н-флунизепам в коре больших полушарий	1,70 ± 0,25	1980 ± 120	1,60 ± 0,25	1440 ± 150*	1,50 ± 0,18	1380 ± 140*
3Н-флунизепам в стволе мозга	2,42 ± 0,20	1030 ± 80	1,92 ± 0,18	1250 ± 120	2,62 ± 0,17	1420 ± 160*
3Н-эторфин в лимбических структурах	0,62 ± 0,05	328 ± 24	0,61 ± 0,05	420 ± 25*	0,77 ± 0,05	460 ± 32*
3Н-пентагастрин в коре больших полушарий	3,50 ± 0,40	50 ± 5	3,20 ± 0,30	35 ± 3*	3,20 ± 0,32	32 ± 3*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (t -тест Стьюдента по сравнению с длительным введением физиологического раствора). К_д — константа диссоциации, нМ; Св_{макс} — число мест связывания, фмолей/мг белка.

скими наблюдениями, в которых церулеин оказывает благоприятное влияние на симптоматику побочного эффекта нейролептического лечения — позднюю дискинезию (Nishikawa и др., 1986). Влияние церулеина на чувствительность дофаминовых рецепторов хорошо коррелирует с данными наших предыдущих исследований, где на мышцах, отсеleccionированных с помощью N-пропилнорапоморфина, установлено противоположное влияние церулеина на связывание ^3H -спироперидола в опытах *in vivo* (Vasar и др., 1986). У мышей, реагирующих на введение 100 мкг/кг N-пропилнорапоморфина сильным усилением двигательной активности, церулеин значительно понижал связывание ^3H -спироперидола, в то время как у мышей, реагирующих уменьшением двигательной активности, достоверно повышал. Можно полагать, что именно эти изменения в плотности дофаминовых рецепторов находятся в основе модулирующего влияния церулеина на поведенческие эффекты фенамина после длительного применения галоперидола. О существовании двух подтипов ХЦК-8 рецепторов, оказывающих противоположное влияние на дофаминергические процессы, свидетельствуют и данные других авторов (Voigt и др., 1986; Hommer и др., 1986). В прилегающем ядре выявлены два подтипа ХЦК-8 рецепторов, оказывающих противоположное влияние на высвобождение дофамина из пресинаптических терминалей (Voigt и др., 1986). В черном веществе существует также два подтипа ХЦК-8 рецепторов, противоположно влияющих на электрофизиологические параметры дофаминовых нейронов (Hommer и др., 1986).

О существовании заметного модулирующего влияния со стороны ХЦК-8 на эффекты длительного введения галоперидола свидетельствует и сравнительное изучение эффектов длительного введения галоперидола и церулеина. Их введение вызвало гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, о чем свидетельствует усиление фенаминового двигательного возбуждения и повышение числа дофамин₂-рецепторов в хвостатом ядре. Под влиянием церулеина и галоперидола повышалось число опионидных рецепторов в лимбических структурах, понижалось число бензодиазепиновых рецепторов в переднем мозге и увеличивалось в стволе мозга. Отражением этих молекулярных преобразований является полное исчезновение поведенческих эффектов мусцимола и Ro 15-1788. Длительное введение как церулеина, так и галоперидола вызывает значительное понижение числа ХЦК-8 рецепторов в коре больших полушарий. Недавно была выдвинута гипотеза, что длительное введение нейролептиков вызывает деполяризационную блокаду дофаминовых нейронов (Chiodo, Bunney, 1983). Фармакологический и электрофизиологический анализы показали, что ХЦК-8 оказывает подобное нейролептикам действие, в то время как антагонист ХЦК-8 рецепторов проглумид полностью устраняет деполяризационную блокаду, вызванную длительным введением нейролептиков (Bunney и др., 1985). Можно полагать, что одинаковое влияние длительного введения галоперидола и церулеина на поведение животных и на разные нейрональные рецепторы отражает деполяризационную блокаду дофаминовых нейронов. По всей вероятности, часть эффектов длительного введения нейролептиков реализуется именно через ХЦК-8 эргические механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

- Аликметс Л. Х., Жарковский А. М., Нурк А. М., Васар Э. Э., Майметс М. О., Ряго Л. К. Влияние длительного введения нейролептиков на пластичность рецепторов ЦНС. — Вестник АМН СССР, 1984, № 11, 37—42.

- Алликметс Л. Х., Васар Э. Э., Нурк А. М., Майметс М. О. Адаптационные изменения на ГАМК- и бензодиазепиновых рецепторах после длительного введения галоперидола. — В сб.: Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации. М., 1986, 36—43.
- Васар Э. Э., Нурк А. М., Майметс М. О., Соосаар А. Х., Алликметс Л. Х. Неодинаковое влияние длительного введения галоперидола на ГАМК_A- и бензодиазепиновые рецепторы в разных отделах мозга. — Бюл. эксп. биол. мед., 1986, № 4, 433—436.
- Васар Э. Э., Соосаар А. Х., Майметс М. О., Алликметс Л. Х. Понижение чувствительности холицистокининовых рецепторов в мозге под влиянием длительного введения галоперидола. — Бюл. эксп. биол., мед., 1986, № 11, 583—585.
- Жарковский А. М., Алликметс Л. Х. Влияние нейролептиков на рецепторы ЦНС при однократном и повторном применении. — В сб.: Всесоюз. симп. «Химия, фармакология и клиника нейролептиков». Тарту, 1986, 47—49.
- Нурк А. М., Майметс М. О., Ряго Л. К., Васар Э. Э. Адаптационные изменения в ГАМК-ергической системе после отмены хронического применения галоперидола. — В сб.: Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. Уч. зап. ТГУ, вып. 687, Тарту, 1984, 17—27.
- Bunney, B. S., Chiodo, L. A., Freeman, A. S. Further studies on the specificity of proglumide as a selective cholecystokinin antagonist in the central nervous system. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1985, 448, 435—441.
- Chiodo, L. A., Bunney, B. S. Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. — J. Neurosci. Res., 1983, 3, 1607—1619.
- Costall, B., Naylor, R. J. Stereotyped and circling behaviour induced by dopaminergic agonists after lesions of the midbrain raphe nuclei. — Eur. J. Pharmacol., 1974, 29, 206—222.
- Frey, P. Cholecystokinin octapeptide levels in rat brain are changed after subchronic neuroleptic treatment. — Eur. J. Pharmacol., 1983, 95, 87—92.
- Hommer, D. W., Stoner, G., Crawley, J. N., Paul, S. M., Skirboll, L. Cholecystokinin-dopamine coexistence: electrophysiological actions corresponding to cholecystokinin receptor subtype. — J. Neurosci. Res., 1986, 6, 3039—3043.
- Hökfelt, T., Skirboll, L., Rehfeld, J. F., Goldstein, M., Markey, K., Dann, O. A subpopulation of mesencephalic dopamine neurons projecting to limbic areas contains a cholecystokinin-like peptide: evidence for immunocytochemistry combined with retrograde tracing. — J. Neurosci. Res., 1980, 5, 2093—2124.
- Kosaka, T., Kosaka, K., Tateishi, K., Hamaoka, Y., Yanaihara, N., Wu, J.-Y., Hama, K. GABAergic neurons containing CCK-8-like and/or VIP-like immunoreactivities in the rat hippocampus and dentate gyrus. — J. Comp. Neurol., 1985, 239, 420—430.
- Nishikawa, T., Tanaka, M., Tsuda, A., Kuwahara, H., Koga, I., Uchida, Y. Effect of ceruletide on tardive dyskinesia: a pilot study of quantitative computer analysis on electromyogram and microvibration. — Psychopharmacol., 1986, 90, 5—8.
- Owen, F., Bourne, R. C., Poulter, M., Crow, T. J., Paterson, S. J., Kostertlitz, H. Tritiated etorphine and naloxone binding to opioid receptors in caudate nucleus in schizophrenia. — Brit. J. Psychiat., 1985, 146, 507—509.
- Praissman, M., Martinez, P. A., Saladino, C. F., Berkowitz, J. M., Steggle, A. W., Finkelshteyn, J. A. Characterization of cholecystokinin binding sites in rat cerebral cortex using a ¹²⁵I-CCK-8 probe resistant to degradation. — J. Neurochem., 1983, 40, 1406—1413.
- Vasar, E., Maimets, M., Nurk, A., Soosaar, A., Allikmets, L. Comparison of motor depressant effects of caerulein and N-propylnorapomorphine in mice. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1986, 24, 469—478.
- Voigt, M., Wang, R. Y., Westfall, T. C. Cholecystokinin octapeptides alter the release of endogenous dopamine from the rat nucleus accumbens in vitro. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 237, 147—153.

Тартуский государственный университет

Поступила в редакцию
28/IV 1987

Eero VASAR, Andres SOOSAAR, Aavo LANG

**KOLETSÜSTOKINIINI RETSEPTORITE OSALEMINE HALOPERIDOOLI
PIKAAJALISE MANUSTAMISE KÄITUMUSLIKE JA BIOKEEMILISTE
EFEKTIDE REALISEERUMISEL**

Katsetes valgete isaste rottidega on leitud tihe seos dopamiini retseptorite afiinsuse ning koletsüstokiniini (CCK-8) ja bensodiasepiini retseptorite arvu vahel eesajus haloperidooli (0,5 mg/kg päevas) 15-päevase manustamise järel. CCK-8 ja bensodiasepiini retseptorite vähenemisel tõusis dopamiini retseptorite tundlikkus, kuid nende arvu suure-

nemine viis dopamiini retseptorite afiinsuse vähenemisele. CCK-8 retseptorite agonist tseruleiin kõrvaldas mõlemad haloperidooli kroonilise manustamise efektid: dopamiini retseptorite tundlikkuse tõusu ühtedel rottidel ja languse teistel. Haloperidooli (0,5 mg/kg päevas) ja tseruleiini (0,1 mg/kg päevas) 15-päevane manustamine põhjustasid analoogseid käitumuslikke ja biokeemilisi efekte valgetel isastel hiirtel. Haloperidooli ja tseruleiini kroonilise manustamise järel suurenes fenamiini (3 mg/kg) mootorikat stimuleeriv toime, kuid arenes tolerantus mustsimooli (GAVH_A -retseptorite agonisti) ja bensodiasepiini antagonist Ro 15-1788 efektide suhtes. Paralleelselt suurenes dopamiin₂- ja opioidretseptorite arv hiire aju subkortikaalsetes struktuurides, samal ajal kui CCK-8 retseptorite tihedus vähenes eesaju kortikaalsetes osades. Muutused bensodiasepiini retseptorite arv olid sõltuvuses uuritud ajustruktuurist. Kui eesaju kortikaalsetes osades retseptorite arv vähenes, siis ajutüves suurenes see haloperidooli ja tseruleiini mõjul. Saadud tulemustest järeldub, et neuroleptikumi kroonilise manustamise biokeemiliste ja käitumuslike muutuste formeerumisel etendavad väga olulist osa CCK-8-ergilised mehhanismid aju.

Eero VASAR, Andres SOOSAAR, Aavo LANG

THE INVOLVEMENT OF CHOLECYSTOKININ RECEPTORS IN THE REALIZATION OF BEHAVIOURAL AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF LONG-TERM HALOPERIDOL ADMINISTRATION

Experiments with male albino rats have shown the dependence of dopamine receptors affinity on the density of cholecystokinin (CCK-8) and benzodiazepine receptors after a 15-day-long haloperidol (0.5 mg/kg daily) treatment. In case the number of CCK-8 and benzodiazepine receptors decreased, the affinity of dopamine receptors increased, but an increase in CCK-8 and in the density of benzodiazepine receptors led to the reduction of dopamine receptors affinity. An acute administration of caerulein, an agonist of CCK-8 receptors, antagonized both effects of the long-term haloperidol medication: the increase of the dopamine receptors affinity in one group and the decrease in the other. The haloperidol (0.5 mg/kg daily) and caerulein (0.1 mg/kg daily) treatment during 15 days caused similar behavioural and biochemical effects on male albino mice. The motor stimulant effect of amphetamine (3 mg/kg) increased, but the tolerance developed to the effects of muscimol (1 mg/kg), the agonist of GABA_A -receptors, and Ro 15-1788 (10 mg/kg), the antagonist of benzodiazepine receptors, after a long-term administration of caerulein and haloperidol. Simultaneously the number of dopamine₂-receptors in striatum and opioid receptors in limbic structures increased, whereas the density of CCK-8 receptors significantly reduced in forebrain cortical structures. The changes in the number of benzodiazepine receptors depended on the brain structures studied. In forebrain cortical structures the number of benzodiazepine receptors decreased, but in brainstem their density was increased by caerulein and haloperidol. In conclusion, it seems very probable that CCK-8-ergic mechanisms in the brain play a significant role in the formation of behavioural and biochemical effects of a long-term neuroleptic medication.