

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЭГ-РИТМОВ И ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ СТВОЛОВЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ КОШКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЕАНСОВ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО ХАРАКТЕРИСТИКАМ ЭЭГ

Поступила 08.06.09

В хронических опытах на двух бодрствующих кошках исследовали динамику отношения спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма/СПМ тета-ритма ЭЭГ, а также импульсную активность дофаминергических (ДА-) нейронов вентрального тегмента во время сеансов обратной связи (ОС) по характеристикам ЭЭГ (ЭЭГ–ОС). Тренинги проводили в рамках методики, аналогичной используемой в сеансах ЭЭГ–ОС для человека. Уровень звукового шумового сигнала, предъявляемого животному, уменьшался при увеличении отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма ЭЭГ в затылочном отведении. В контрольных реализациях изменения уровня звукового сигнала не зависели от модуляции текущей ЭЭГ. Обнаружено, что животные условнорефлекторно обучались связывать изменения громкости звукового сигнала и мощности ритмов ЭЭГ и управлять последними; высокая громкость звука, очевидно, воспринималась как фактор дискомфорта. Отношение СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма при проведении сеансов ЭЭГ–ОС изменялось за счет некоторого увеличения СПМ альфа-ритма и заметного снижения СПМ тета-ритма. Параллельно с такими изменениями происходило усиление импульсной активности ДА-нейронов. Обсуждаются возможные механизмы участия церебральной ДА-системы в формировании эффектов сеансов ЭЭГ–ОС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обратная связь по характеристикам ЭЭГ, спектральная плотность мощности ритмов ЭЭГ, дофаминергические нейроны, вентральный тегментум.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достаточно распространенным средством коррекции ряда поведенческих расстройств и нарушений функционирования ЦНС стали процедуры с использованием метода обратной связи (ОС) по характеристикам ЭЭГ (нейротерапии, neurofeedback, ЭЭГ–ОС). Данный метод воздействия на массовую электрическую активность ЦНС человека и его психофизиологическое состояние является неинвазивным и во многих случаях весьма эффективным. В зависимости от характера и выраженности неврологических нарушений в ходе сеансов ЭЭГ–ОС модификации подвергаются те или иные ритмы ЭЭГ; выраженность сдвигов коррелирует с определенными видами поведенческих проявлений [1].

В то же время необходимо признать, что применение ЭЭГ–ОС в значительной степени базируется на эмпирических подходах, а нейрофизиологические механизмы корригирующего действия этого метода остаются практически неизученными [2]. В данном аспекте, видимо, особого внимания заслуживают влияния подобных процедур на аминергические системы мозга. Эти системы, как известно, играют ключевую роль в запуске и контроле ряда критически важных поведенческих феноменов, а их состояние специфически связано с характеристиками определенных ритмов ЭЭГ [3–5]. Так, в наших предыдущих исследованиях [5] было показано, что активность дофаминергических (ДА-) нейронов вентрального тегмента (ВТ) проявляет существенную положительную корреляцию со спектральной плотностью мощности (СПМ) альфа-ритма ЭЭГ коры мозга кошки. С учетом этого логично предполагать, что изменения состояния ДА-нейронов ВТ будут играть определенную роль в формировании эффектов сеансов ЭЭГ–ОС.

¹ Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь (АР Крым, Украина).
Эл. почта: kulichenkoa@mail.ru (А. М. Куличенко).

Поэтому мы попытались проанализировать изменения ЭЭГ и активности ДА-нейронов ВТ в ходе сеансов ЭЭГ–ОС, направленных на увеличение отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма ЭЭГ у бодрствующих кошек.

МЕТОДИКА

Исследование было выполнено на двух кошках (самце и самке) массой 3.0 и 2.5 кг. Животных предварительно оперировали под общим наркозом (нембутал, 40 мг/кг, внутривенно) с соблюдением принципов асептики и антисептики, вживляя направляющую канюлю из нержавеющей стали, кончик которой располагался на расстоянии 5 мм над областью ВТ. Область отведения нейронной активности соответствовала стереотаксическим координатам А +4; L 0...2; Н 4...5; именно в этой зоне расположены в наибольшем количестве ДА-нейроны. ЭЭГ отводили монополярно; четыре активных электрода располагали над лобной, затылочной (по сагиттальной линии) и правой и левой височными областями коры, а референтный электрод – в лобной пазухе. Electroды фиксировали с помощью быстротвердеющей пластмассы и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем мог соединяться с энцефалографом тонким гибким кабелем, что позволяло регистрировать ЭЭГ у бодрствующего животного. Через двое-трое суток после операции состояние животного позволяло приступить к проведению сеансов ЭЭГ–ОС. Импульсную активность нейронов ВТ и ЭЭГ регистрировали у бодрствующих кошек в состоянии двигательного покоя. Для отведения активности отдельных нейронов использовали подвижный металлический электрод (диаметр 12 мкм) в стеклянной изоляции с кончиком, заточенным подобно инъекционной игле. Исследуемые нейроны квалифицировали как предположительно ДА-клетки соответственно их локализации в стволе мозга, относительно низкочастотной фоновой импульсной активности (ФИА) – не выше 8 с^{-1} в состоянии спокойного бодрствования животного, полифазности потенциалов действия и их большой продолжительности (2.5–5.0 мс) в условиях внеклеточного отведения [6]. ЭЭГ-сигналы через интерфейс, выполненный на базе сдвоенного трехканального 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя, поступали на вход компьютера. ЭЭГ подвергали стандартному спектральному анализу, выделяя

следующие частотные компоненты: 1–3, 4–7, 8–13, 14–30 и 31–48 Гц (дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы соответственно) и рассчитывая текущие значения их СПМ (мкВ²/Гц).

Сеансы ЭЭГ–ОС проводили по следующей схеме: регистрация фоновых показателей, подача звукового сигнала ОС («белый» шум, 1–5-я мин воздействия), последствие (6-я мин). Управляемым параметром являлась интенсивность шума, которая менялась в пределах 50–80 дБ в зависимости от значений отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма в сагиттальном локусе затылочного отведения (сеансы действия, экспериментальная серия). Чем большим было значение данного соотношения мощностей указанных ритмов ЭЭГ, тем меньшую громкость имел «белый» шум. Согласно наблюдениям поведенческих проявлений высокая громкость «белого» шума являлась фактором, беспокоящим животное и, видимо, в определенной степени неприятным для него. Для успешного выделения из сигнала ЭЭГ основных частотных диапазонов и удаления шумовых составляющих использовался цифровой фильтр Баттерворта четвертого порядка. Значения громкости сигнала ОС обновлялись каждые 10 мс.

Вначале добивались того, чтобы животное начало связывать значения управляемого параметра ЭЭГ (СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма) с уровнем шума, проводя 50–70 сеансов обучения без регистрации импульсной активности стволовых нейронов, а затем приступали к проведению сеансов, при которых параллельно регистрировали и ЭЭГ, и активность нейронов ВТ.

После семи–10 таких сеансов начинали проводить плацебо-сеансы (контрольная серия). В этой серии уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей ЭЭГ; применялись звуковые сигналы записей, которые были сделаны ранее. В ходе регистрации активности каждого нейрона стремились проводить один сеанс действия и один плацебо-сеанс. Если во время регистрации активности одного нейрона осуществляли сначала сеанс действия, а затем плацебо-сеанс, то при записи импульсной активности следующего нейрона последовательность была обратной. Такая организация эксперимента была применена для более четкого выявления различия в реакциях одних и тех же нейронов в условиях действия звуковых сигналов, которые находились в зависимости от рисунка текущей ЭЭГ животного (экспериментальная серия) или менялись хаотично (контрольная серия), и одновременной оценки возможного вклада активно-

сти исследуемых ДА-нейронов в формирование эффектов ЭЭГ–ОС.

Дальнейшую обработку и анализ экспериментальных данных проводили с использованием программного пакета «STATISTICA–6.0». Различия в ЭЭГ и активности ДА-нейронов ВТ при подаче животному звукового сигнала, который зависел от рисунка текущей ЭЭГ (экспериментальная серия) или не находился в такой зависимости (контрольная серия), оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значения исследуемых показателей в ходе каждой минуты записи нормировали относительно их фоновых значений, принятых за 100 %.

После завершения экспериментов животных подвергали эвтаназии путем введения нембутала в сверхдозе. Для контроля области отведения нейронной активности изготавливали срезы мозга, используя общепринятую методику. Более подробно ряд аспектов методики были описаны ранее [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего при параллельной регистрации активности ДА-нейронов и ЭЭГ был проведен 41 сеанс ЭЭГ–ОС и сделана 21 контрольная запись. Результаты, полученные на двух животных, были объединены.

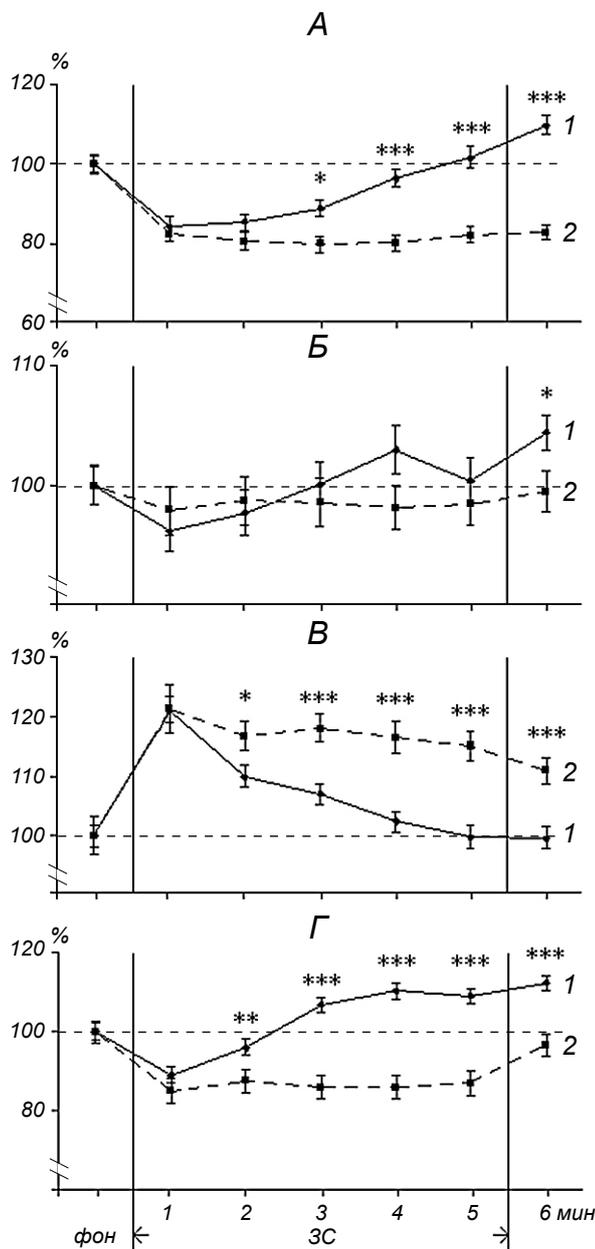
Анализ ЭЭГ показал, что в использованных экспериментальных условиях достоверным изменениям подвергались только СПМ ритмов, зарегистрированных в затылочном отведении. В опытной серии уровень отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма в данном отведении возрастал по сравнению с контрольными значениями (см. рисунок, А). При этом статистически значимые изменения ($P < 0.05$) проявлялись начиная с 3-й мин (значения отношений указанных ритмов в среднем составляли 79.8 ± 2.2 % в контрольных регистрациях и 88.8 ± 1.9 % в экспериментальной серии). На 4-й мин данные показатели равнялись 80.1 ± 2.1 и 96.5 ± 2.7 , на 5-й мин – 82.2 ± 1.9 и 101.7 ± 2.7 , а на 6-й мин – 82.7 ± 1.9 и 109.9 ± 2.3 % соответственно. Обращает на себя внимание весьма высокий уровень значимости различий ($P < 0.001$) между показателями в экспериментальной и контрольной сериях, наблюдавшимися начиная с 4-й мин. Таким образом, в пределах всех упомянутых временных интервалов отношение СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма увеличивалось по сравнению с контролем на 16–27 %.

Для выяснения природы наблюдаемых изменений мы провели отдельный анализ динамики СПМ альфа- и тета-ритмов, зарегистрированной в затылочном отведении во время сеансов ЭЭГ–ОС. Оказалось, что изменения интенсивности шумового звукового сигнала, соответствующие модуляции текущей ЭЭГ, обуславливают некоторый рост СПМ альфа-ритма (см. рисунок, Б). Однако эти сдвиги были не очень значительными, и изменения мощности указанного частотного диапазона колебаний ЭЭГ становились статистически значимыми ($P < 0.05$) лишь на 6-й мин, т. е. уже в период последнего действия подачи звукового сигнала (нормированная СПМ альфа-ритма в контрольной серии в данном временном интервале составляла в среднем 99.5 ± 1.7 , а в экспериментальной серии – 104.4 ± 1.5 % фонового значения).

СПМ тета-ритма в отличие от СПМ альфа-ритма демонстрировала противоположную динамику, т. е. на протяжении сеансов ЭЭГ–ОС явно уменьшалась (см. рисунок, В). Статистический анализ изменений тета-активности позволил выявить значимые изменения этого компонента начиная уже со 2-й мин подачи звукового сигнала. Так, в пределах 2-й мин СПМ тета-ритма составляла в контрольных реализациях в среднем 116.7 ± 2.5 , в экспериментальной серии – 110.0 ± 1.8 % фонового значения. На 3-й мин эти показатели равнялись 118.1 ± 2.4 и 107.0 ± 1.7 , на 4-й мин – 116.6 ± 2.7 и 102.4 ± 1.7 , на 5-й мин – 115.0 ± 2.5 и 99.8 ± 1.9 и на 6-й мин – 111.0 ± 2.3 и 99.6 ± 1.8 % соответственно (см. рисунок, В). В данном случае начиная с 3-й мин уровень значимости различий между показателями экспериментальной и контрольной серий был очень высоким ($P < 0.001$).

Таким образом, увеличение отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма в затылочном отведении при выполнении сеансов ЭЭГ–ОС происходило за счет некоторого увеличения СПМ альфа-ритма и весьма значительного снижения СПМ тета-ритма.

Усиление альфа-ритма у человека во время сеансов ЭЭГ–ОС было обнаружено во многих исследованиях [7–9]. Так, Базанова и Штарк [8] сообщили об увеличении и частоты, и мощности альфа-активности при проведении таких сеансов. Федотчев и Ким [9] показали, что в результате ЭЭГ–ОС-процедур наиболее выраженные и достоверные изменения соответствуют усилению колебаний альфа-ритма и ослаблению тета-активности, и предположили, что подобные изменения электрической активности



мозга лежат в основе общего релаксационного эффекта ЭЭГ-ОС-влияний. Таким образом, тот факт, что в наших исследованиях, проведенных на животных, увеличение отношения СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма происходило в основном за счет снижения СПМ тета-ритма, в целом согласуется с результатами других авторов. Как было установлено, наибольшее число успешных реализаций ЭЭГ-ОС (83 %) приходится на сеансы, направленные на уменьшение испытуемыми мощности тета-активности [9]. При этом подавление такой относительно медленноволновой активности рассматривает-

Динамика среднегрупповых значений исследуемых показателей ЭЭГ и активности дофаминергических (ДА-эргических) нейронов во время сеансов обратной связи (ЭЭГ-ОС, 1) или их имитации (2).

А – отношение спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма к СПМ тета-ритма в затылочном отведении; Б – СПМ альфа-ритма; В – СПМ тета-ритма; Г – частота импульсации ДА-эргических нейронов вентрального тегмента. Данные усреднены по 41 сеансу ЭЭГ-ОС и 21 плацебо-сеансу. По оси абсцисс – время записи, мин; вертикальными линиями ограничен интервал, в течение которого подавался шумовой звуковой сигнал (ЗС); по оси ординат – нормированные значения исследуемых показателей, % (за 100 % приняты исходные уровни каждого из них). Звездочками отмечены случаи достоверных различий по сравнению с контролем: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Динаміка середньогрупових значень досліджуваних показників ЕЕГ та активності дофамінергічних нейронів під час сеансів зворотного зв'язку (1) або їх імітації (2).

ся как один из наиболее характерных признаков общего повышения функциональной активности мозга [10]. Мы полагаем, что обучение животного способности увеличивать отношение СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма в его ЭЭГ-активности происходит условнорефлекторно, на основе влияния положительного подкрепления. Таким подкреплением в нашей модели являлось снижение громкости звукового сигнала, вероятно, беспокоящего животное. Это условнорефлекторное обучение и приводило к генерализованному повышению функциональной активности мозга животного, которое в паттерне текущей ЭЭГ отражалось как относительное и абсолютное уменьшение мощности тета-ритма.

Во время сеансов ЭЭГ-ОС мы зарегистрировали активность 41 стволового нейрона. На основании упомянутых выше электрофизиологических критериев данные нейроны были отнесены к ДА-клеткам. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые изменения активности этих нейронов на протяжении сеансов ЭЭГ-ОС (см. рисунок, Г). Уже с 1-й мин подачи звукового сигнала частота разрядов ДА-нейронов как в экспериментальной серии, так и в контрольных реализациях снижалась. Данное снижение частоты ФИА нейронов, вероятно, было связано с общим изменением функционального состояния животного – развитием ориентировочной реакции на включение звукового сигнала. Однако уже со 2-й мин действия такого сигнала частота ФИА исследованных ДА-нейронов в опытной серии статистически значимо возрастала, в то время как в

контрольных реализациях частота разрядов этих нейронов в интервале с 3-й по 6-ю мин так и оставалась ниже исходной. Уровень значимости различий между частотой импульсации, зарегистрированной в контрольной и экспериментальной сериях, был весьма высоким ($P < 0.01$ и $P < 0.001$) начиная со 2-й мин записи. Так, на протяжении этой минуты частота разрядов ДА-нейронов в контрольной серии составляла в среднем 87.4 ± 3.1 % значений, характерных для фона, а в экспериментальной серии – 96.1 ± 2.0 %. На 3-й мин данные величины равнялись 86.0 ± 3.1 и 106.9 ± 2.0 , на 4-й мин – 86.0 ± 3.1 и 110.2 ± 1.9 , а на 5-й мин – 86.8 ± 3.12 и 109.0 ± 1.8 % соответственно. После прекращения подачи звукового сигнала (на 6-й мин) наблюдалось некоторое увеличение частоты активности ДА-нейронов в обеих сериях исследования (до 96.5 ± 2.9 и 112.4 ± 1.8 % соответственно).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что активность ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ–ОС в целом увеличивается. Каковы же возможные механизмы участия ДА-системы мозга в формировании эффектов ЭЭГ–ОС-воздействий?

Известно, что ДА-система ВТ, модулируя активность нейронных сетей таламуса [11, 12], лимбической системы [13] и коры больших полушарий [13, 14], участвует в запуске процессов, которые в конце концов приводят к общему повышению синаптической эффективности в данных сетях [15]. В паттерне текущей ЭЭГ это может проявляться как увеличение СПМ альфа-ритма. Так, в наших предыдущих исследованиях на животных была обнаружена положительная связь уровня активности ДА-нейронов ВТ с СПМ альфа-ритма ЭЭГ [5]. В то же время значимых корреляций импульсации упомянутых нейронов с СПМ тета-ритма в указанной работе выявлено не было. В связи с этим логично предположить, что в формировании эффектов ЭЭГ–ОС принимают участие не только ДА-система, но и другие медиаторные системы мозга. Именно они и определяют изменения мощности тета-ритма. Иными словами, мы не утверждаем, что эффекты сеансов ЭЭГ–ОС связаны только (или преимущественно) с взаимодействием ДА-нейронов и клеток неокортекса; мы не исключаем возможности воздействия других модулирующих систем мозга как на активность клеток коры, так и на активность ДА-нейронов ВТ.

Кроме того, нельзя исключить вероятности и следующей цепи событий. Естественно, что во время сеансов ЭЭГ–ОС у животного ритмы ЭЭГ могут

испытывать не только направленные, но и спонтанные изменения. При этом в некоторые моменты времени возможны такие ситуации, когда усиливается альфа-ритм, а тета-ритм ослабляется; следовательно, в рамках парадигмы наших опытов громкость подаваемого звукового сигнала будет падать. Такие снижения интенсивности «белого» шума соответствуют эпизодам более комфортного состояния животного, что может сопровождаться усилением высвобождения эндогенных опиоидов [16]. Возбуждение опиоидных рецепторов, в свою очередь, обуславливает пресинаптическое торможение тормозных входов ДА-нейронов и, таким образом, может обеспечивать усиление их активности. Активация ДА-нейронов приводит к генерализованным изменениям функционального состояния ЦНС, включающим в себя дополнительную активацию церебральной системы вознаграждения и запуск положительных эмоций [17]. Подобные сдвиги благоприятствуют формированию условного рефлекса [18] и способствуют обучению животного осуществлять управление ритмами своей ЭЭГ в использованных условиях.

О. М. Куличенко¹, Ю. О. Фокина¹, В. Б. Павленко¹

ЗМІНИ ЕЕГ-РИТМІВ ТА ІМПУЛЬСНОЇ АКТИВНОСТІ СТОВБУРОВИХ ДОФАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОНІВ КОТА ПРИ ПРОВЕДЕННІ СЕАНСІВ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ ЗА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЕЕГ

¹ Таврійський національний університет ім. В. І. Вернадського, Сімферополь (АР Крим, Україна).

Резюме

У хронічних дослідях на двох котах у стані неспання досліджували динаміку відношення спектральної щільності потужності (СЩП) альфа-ритму/СЩП тета-ритму ЕЕГ, а також імпульсну активність дофамінергічних (ДА-) нейронів вентрального тегментума під час сеансів зворотного зв'язку (ЗЗ) за характеристиками ЕЕГ (ЕЕГ–ЗЗ). Тренінги проводили у межах моделі, що була аналогічною використаній у сеансах ЕЕГ–ЗЗ для людини. Рівень звукового шумового сигналу, пред'явленого тварині, зменшувався при збільшенні відношення СЩП альфа-ритму/СЩП тета-ритму в потиличному відведенні. У контрольних реалізаціях зміни рівня звукового сигналу не залежали від модуляції поточної ЕЕГ. Виявлено, що тварини умовнорефлекторно навчалися пов'язувати зміни гучності звукового сигналу із потужністю ритмів ЕЕГ і керувати останніми; висока гучність звуку, очевидно, сприймалась як фактор дискомфорту. Відношення СЩП альфа-ритму/СЩП тета-ритму при проведенні сеансів ЕЕГ–ЗЗ змінювалося за рахунок деякого збільшення

СЩП альфа-ритму та помітного зниження СЩП тета-ритму. Паралельно з такими змінами відбувалося посилення імпульсної активності ДА-нейронів. Обговорюються можливі механізми участі церебральної ДА-системи у формуванні ефектів сеансів ЕЕГ–ЗЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. H. Budzynski, "From EEG to neurofeedback," in: *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*, J. R. Evans, A. Abarbanel (eds.), Acad. Press, Hardbound (1999), pp. 65-79.
2. М. Н. Пузин, О. С. Шубина, "Головная боль напряжения и биоуправление", в кн.: *Биоуправление-4: теория и практика*, ЦЭРИС, Новосибирск (2002), с. 270-278.
3. J. F. Lubar, "Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention," *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, **22**, No. 2, 111-126 (1997).
4. О. И. Колотилова, А. М. Куличенко, Ю. О. Фокина и др., "Влияние стволовых структур головного мозга на паттерн массовой электрической активности бодрствующих кошек", *Уч. зап. ТНУ*, **18** (57), № 2, 34-42 (2005).
5. Ю. О. Фокина, А. М. Куличенко, В. Б. Павленко, "Связь между активностью дофаминергических нейронов вентрального тегмента и спектральной мощностью ритмов ЭЭГ бодрствующей кошки", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **40**, № 4, 359-365 (2008).
6. S. L. Foote and J. H. Morrison, "Extrathalamic modulation of cortical function," *Annu. Rev. Neurosci.*, **10**, 67-95 (1987).
7. С. И. Сороко, Т. Ж. Мусуралиев, И. Н. Комаров и др., "Коррекция нервно-психических дизадаптационных нарушений с помощью метода функционального биоуправления с ЭЭГ-обратными связями", *Физиология человека*, **21**, № 6, 14-28 (1995).
8. О. М. Базанова, М. Б. Штарк, "Биоуправление в оптимизации психомоторной реактивности. Сообщение I. Сравнительный анализ биоуправления и обычной исполнительской практики", *Физиология человека*, **33**, № 4, 24-32 (2007).
9. А. И. Федотчев, Е. В. Ким, "Коррекция психоэмоциональных расстройств при беременности методом адаптивного биоуправления с обратной связью по ЭЭГ", *Физиология человека*, **32**, № 6, 28-32 (2006).
10. В. В. Гнездицкий, *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*, ТРТУ, Таганрог (2000).
11. F. H. Lopes da Silva, M. P. Witter, P. H. Boeijinga, et al., "Anatomic organization and physiology of the limbic cortex," *Physiol. Rev.*, **70**, No. 2, C453-C511 (1990).
12. B. Sterman, "Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implication for self-regulation," *Biofeedback Self-regul.*, **21**, No. 1, C3-C33 (1996).
13. V. Doyere, F. Burette, C. Redini-Del Negro, et al., "Long-term potentiation of hippocampal afferents and efferents to prefrontal cortex: implications for associative learning," *Neuropsychologia*, **31**, No. 10, C1031-C1053 (1993).
14. S. Laroche, T. M. Jay, and A. M. Thierry, "Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region," *Neurosci. Lett.*, **114**, C184-C190 (1990).
15. Y. Y. Huang, E. Simpson, C. Kellendonk, et al., "Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors," *PNAS*, **101**, No. 9, 3236-3241 (2004).
16. E. G. Peniston and P. J. Kulkosky, "Alpha-theta brainwave training and beta endorphin levels in alcoholics. Alcoholism: Clinical and experimental results," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **13**, No. 2, 271-279 (1989).
17. W. Schultz, "Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology," *Current Opin. Neurobiol.*, **14**, No. 2, C139-C147 (2004).
18. В. М. Сторожук, *Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного*, Наук. думка, Киев (2008).