

ОПОСРЕДОВАННЫЕ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА ГАМК-ЭРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ЗОНЕ CA1 ГИППОКАМПА КРЫС *IN VITRO*

Поступила 10.11.09

С использованием внеклеточного отведения вызванных потенциалов исследовалось влияние агониста β_2 -адренорецепторов метапротеренола (МПТ) на ГАМК-эргическую передачу в зоне CA1 гиппокампа крыс *in vitro* (в переживающих срезах). Изолированная аппликация ГАМК вызывала быстрое обратимое подавление ортодромных популяционных разрядов, отводимых от пирамидного слоя данной зоны гиппокампа после электрической стимуляции коллатералей Шаффера в радиальном слое. Одновременная аппликация ГАМК и МПТ в большинстве случаев (13 из 19 экспериментов) препятствовала проявлению полного тормозного эффекта ГАМК. Под действием двух веществ амплитуда и длительность вызванных ответов уменьшались, однако эти изменения были значительно меньшими по сравнению с теми, которые наблюдались при изолированном влиянии ГАМК. Результаты наших экспериментов показали, что норадренергическая система способна модулировать ГАМК-эргическое торможение в гиппокампе через β_2 -адренорецепторы и таким образом принимать участие в регулировании уровня торможения в гиппокампе. Эффекты воздействия норадреналина, как и ряда других нейротрансмиттеров, на тормозные нейронные сети в гиппокампе могут быть феноменами, обуславливающими причастность данной структуры мозга к ряду физиологических процессов (эмоции, внимание, память), а также патологических состояний (болезнь Альцгеймера, шизофрения, эпилепсия).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, зона CA1, β_2 -адренорецепторы, метапротеренол, ГАМК.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что эффекты норадреналина (НА) в ЦНС опосредуются α - и β -адренорецепторами. НА может играть роль как непосредственного нейротрансмиттера, так и модулятора синаптической передачи во многих областях головного мозга. Одной из таких областей является гиппокамп [1, 2], который получает весьма обильные НА-эргические проекции от *locus coeruleus* (группы A8 адренергических нейронов) [3, 4]. С использованием иммуногистохимических и молекулярно-цитогенетических методов было показано, что мишенями НА-эргической иннервации в гиппокампе являются и пирамидные нейроны, и интернейроны [5, 6]. Во всяком случае значительная часть последних являются компонентами

ГАМК-эргической тормозной системы гиппокампа [7, 8]. В клетках обоих упомянутых типов – возбуждающих пирамидных нейронах и ГАМК-эргических тормозных интернейронах – экспрессируются адренергические рецепторы разных типов (α , β). Этим обеспечивается структурно-функциональный базис, позволяющий НА-эргической системе изменять баланс между процессами возбуждения и торможения в гиппокампе.

Изучению влияний НА-эргической системы на ГАМК-эргическую в гиппокампе крыс были посвящены ряд работ, выполненных в условиях как *in vivo* [9, 10], так и *in vitro* [11, 12]. Тем не менее, вопрос относительно влияний НА через различные типы своих рецепторов на тормозную систему гиппокампа нельзя квалифицировать как окончательно выясненный. Показано, что аппликация НА вызывает значимое обратимое угнетение ТПСР в пирамидном слое зоны CA1 гиппокампа. Это влечет за собой появление множественных по-

¹ Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

Эл. почта: nata_nr@biph.kiev.ua (Н. Н. Разумная).

пуляционных разрядов при внеклеточном отведении от указанного слоя. Данный растормаживающий эффект опосредуется α -адренорецепторами [11]. Как было установлено в ряде других работ, НА может возбуждать через α_1 -адренорецепторы одни интернейроны, расположенные во всех слоях зоны CA1 [12, 13], но при этом тормозить другие, тела которых расположены в радиальном и лакунозно-молекулярном слоях. Последний эффект опосредуется β -адренергическими рецепторами [12]. В то же время, очевидно, α_2 -адренорецепторы не вовлечены в процесс НА-эргической модуляции тормозной передачи через синапсы нейронов гиппокампа [14].

Вопрос же о влияниях на ГАМК-эргическое торможение, опосредуемых β -адренорецепторами разных подтипов, пока не изучен. В экспериментах по исследованию НА-эргической модуляции ГАМК-эргической системы в гиппокампе до настоящего времени исследовались эффекты лишь одного из неспецифических агонистов β -адренорецепторов – изопротеренола. В то же время известно, что β -адренорецепторы, относящиеся к разным подтипам, имеют специфическую клеточную локализацию в различных зонах гиппокампа и их слоях [15, 16]. Согласно полученным данным, в зоне CA1 на пирамидных клетках доминируют β_2 -адренорецепторы, а в зоне CA3 – β_1 -адренорецепторы. На интернейронах различных зон гиппокампа экспрессируются как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы. При этом рецепторы подтипа β_1 преимущественно локализованы на интернейронах в зонах CA3 и CA1, а плотность указанных рецепторов в зубчатой фасции заметно ниже. Рецепторы подтипа β_2 характеризуются относительно однородным размещением на интернейронах во всех участках гиппокампа [17].

В настоящем сообщении описаны результаты экспериментов на переживающих срезах гиппокампа. В этих опытах мы изучали модуляцию массовой нейронной активности пирамидных клеток зоны CA1 гиппокампа при активации β_2 -адренорецепторов и ГАМК-рецепторов, исследуя влияние агониста β_2 -адренорецепторов метапротеренола (МПТ) на ГАМК-эргическую передачу в данной зоне гиппокампа крыс.

МЕТОДИКА

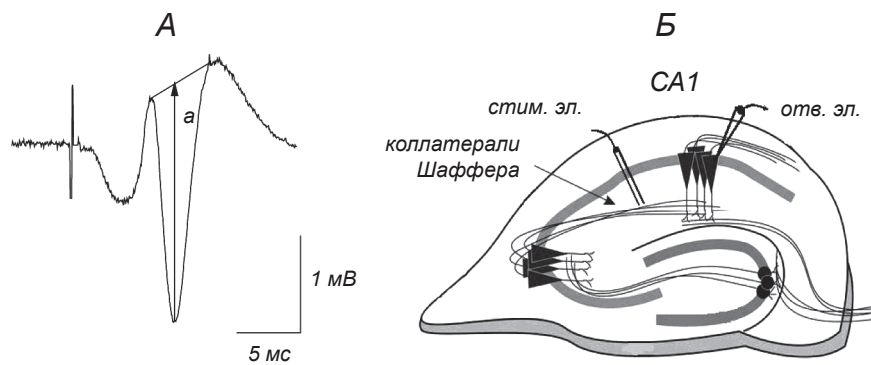
Эксперименты проводились на переживающих срезах гиппокампа крыс (возраст один-полтора месяца). После декапитации животного череп быстро

вскрывали и извлекали мозг, который немедленно помещали в кювету с охлажденной льдом искусственной спинocereбральной жидкостью (ИСЦЖ), которая содержала в себе (в миллимолях на 1 л): NaCl – 124, KCl – 5, MgSO₄ – 2, NaH₂PO₄ – 1.25, CaCl₂ – 2, NaHCO₃ – 26, глюкозу – 10 (pH 7.4). ИСЦЖ предварительно насыщалась смесью 95 % O₂ + 5 % CO₂. Срезы толщиной 400–500 мкм нарезали с помощью специального лезвия в условиях постоянного увлажнения поверхности ткани гиппокампа, преинкубировали их в течение не менее 1 ч в ИСЦЖ при комнатной температуре, а затем переносили в рабочую камеру с проточным раствором (скорость 1–2 мл/мин, $t = 25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$, pH 7.4). Ортодромные популяционные разряды (ОПР) (рис. 1, А), вызванные электрической стимуляцией коллатералей Шаффера, отводили внеклеточно от *stratum pyramidale* зоны CA1 (Б) с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных 3.0 М раствором NaCl (сопротивление кончика 5–12 МΩ). Стимуляцию коллатералей Шаффера осуществляли через биполярные металлические электроды ($d = 50\text{ мкм}$), помещенные в *stratum radiatum* упомянутой зоны (Б). Использовали прямоугольные толчки тока (3–50 В, длительность 100–300 мкс). Подбирали интенсивность стимуляции, при которой возникали ОПР с амплитудой, соответствующей примерно половине максимальной. МПТ (150 мкМ; “Sigma”, США) и ГАМК (10 мМ; “Sigma”, США) апплицировали на срезы путем добавления этих агентов в омывающий раствор.

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнялась с применением программы “Origin”. Достоверность различий числовых данных, измеряемых до и после аппликации тестируемых веществ, оценивали с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA repeated measures) и критерия Ньюмена–Кейлса для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Популяционные разряды, регистрируемые в пирамидном слое зоны CA1 гиппокампа после электрической стимуляции коллатералей Шаффера в радиальном слое, обычно имели относительно невысокую амплитуду (0.7–2.0 мВ). Латентный период (ЛП) и длительность таких ответов варьировали от 3 до 8 мс; ЛП зависел от расстояния между стимулирующим и отводящим электродами.



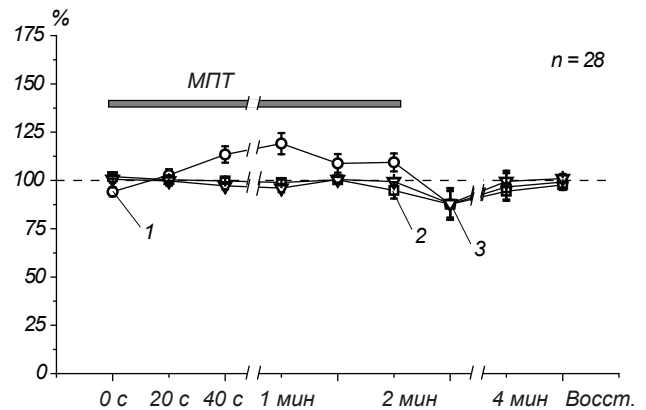
Р и с. 1. Регистрация ортодромных постсинаптических разрядов (ОПР) и схема постановки опытов.

А – типичная форма ОПР пирамидных нейронов и принцип измерения его амплитуды (*а*); *Б* – схема сечения гиппокампа с указанием локализации стимулирующего (*стим. эл.*) и отводящего (*отв. эл.*) электродов в радиальном и пирамидном слоях зоны *CA1* соответственно.

Р и с. 1. Реєстрація ортодромних постсинаптичних розрядів та схема постановки дослідів.

Влияние агониста β_2 -адренорецепторов МПТ на вызванную массовую активность в зоне *CA1* гиппокампа крыс. Аппликация 150 мкМ агониста β_2 -адренорецепторов МПТ если и изменяла параметры ОПР, отводимых от пирамидного слоя зоны *CA1* гиппокампа, то весьма не значительно. На протяжении двухминутной аппликации данного агента наблюдались лишь незначительные вариации амплитуды ОПР (вначале она обычно несколько увеличивалась, а в последующем уменьшалась), однако эти изменения обычно не превышали 10–20%. Значения ЛП и длительности ОПР на протяжении всего периода аппликации МПТ достоверно не изменялись.

В литературе почти отсутствуют сведения о влиянии специфических агонистов или антагонистов β -адренорецепторов на нейронную активность в гиппокампе. Из доступных на сегодня данных можно лишь упомянуть указания на то, что в опытах *in vivo* возбуждение пирамидных нейронов зоны *CA3* гиппокампа под действием стимуляции голубого пятна блокировалось в условиях аппликации неспецифического антагониста β -адренорецепторов пропранолола [18]. В зоне *CA1* гиппокампа аппликация изопротеренола – неспецифического агониста β -адренорецепторов – увеличивала амплитуду популяционных разрядов [19]. В обеих цитируемых работах предполагалось, что, воздействуя на β -адренорецепторы, НА может заметно увеличивать возбудимость пирамидных нейронов гиппокампа. Наши данные в какой-то степени согласуются с этим предположением, поскольку небольшой



Р и с. 2. Динамика параметров ортодромных постсинаптических разрядов (ОПР) в зоне *CA1* гиппокампа крыс *in vitro* при аппликации агониста β_2 -адренорецепторов метапротеренола (МПТ).

По оси абсцисс – время, с, мин (*восст.* – момент восстановления значений показателей ОПР до исходного уровня); по оси ординат – средние нормированные значения амплитуды (1), латентного периода (2) и длительности (3) ОПР, % (за 100 % приняты значения показателей до начала аппликации МПТ). Горизонтальной серой линией над графиками показана длительность этой аппликации. *n* – количество исследованных ОПР.

Р и с. 2. Динаміка параметрів ортодромних постсинаптичних розрядів у зоні *CA1* гіпокампа щурів *in vitro* при аплікації агоніста β_2 -адренорецепторів метапротеренолу.

возбуждающий эффект при аппликации МПТ все же наблюдался.

Влияние ГАМК на вызванную активность в зоне *CA1* гиппокампа крыс. Внеклеточное приложение 10 мМ ГАМК (рис. 3) приводило к постепенному

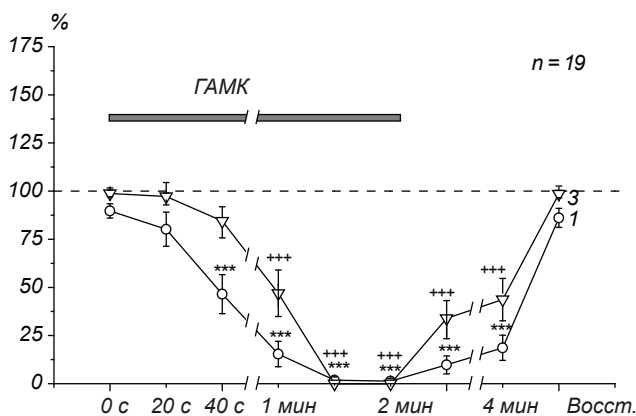


Рис. 3. Динамика параметров ортодромных постсинаптических разрядов (ОПР) в зоне CA1 гиппокампа крыс *in vitro* при аппликации ГАМК.

*** $P < 0.001$ при сравнении со значением амплитуды, +++ $P < 0.001$ при аналогичном сравнении со значением длительности ОПР в контроле. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Рис. 3. Динаміка параметрів ортодромних постсинаптичних розрядів у зоні CA1 гіпокампа щурів *in vitro* при аплікації ГАМК.

уменьшению амплитуды и длительности ОПР с последующим полным исчезновением этих потенциалов при продолжающейся стимуляции коллатералей Шаффера. Уменьшение амплитуды ОПР в зоне CA1 достигало уровня достоверности примерно с 40-й с аппликации ГАМК, а сокращение длительности этих потенциалов – через 60 с после начала аппликации. Торможение вызванной активности в пирамидном слое зоны CA1 гиппокампа продолжалось в течение нескольких минут после прекращения аппликации, когда суперфузирующий раствор уже не содержал в себе ГАМК. Все же тормозный эффект был в значительной степени обратимым. Восстановление параметров ОПР наступало через 20–40 мин после начала отмывания препарата.

Тормозные реакции нейронов гиппокампа, вызываемые аппликацией ГАМК, уже давно описаны как зарубежными [20], так и отечественными [21] учеными. Такие эффекты ГАМК связаны с действием данного тормозного трансмиттера на рецепторы, относящиеся к разным подтипам. Через ГАМК_A-рецепторы опосредуется постсинаптическое торможение, связанное с увеличением хлорной проницаемости клеточных мембран; развивающиеся ТПСР обуславливают снижение возбудимости пирамидных клеток. ГАМК_B-рецепторы опосреду-

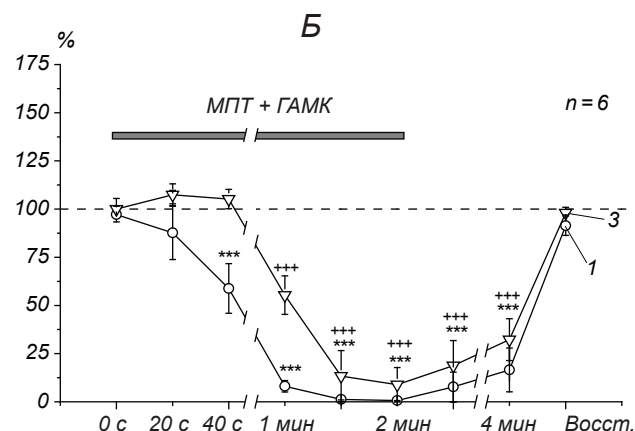
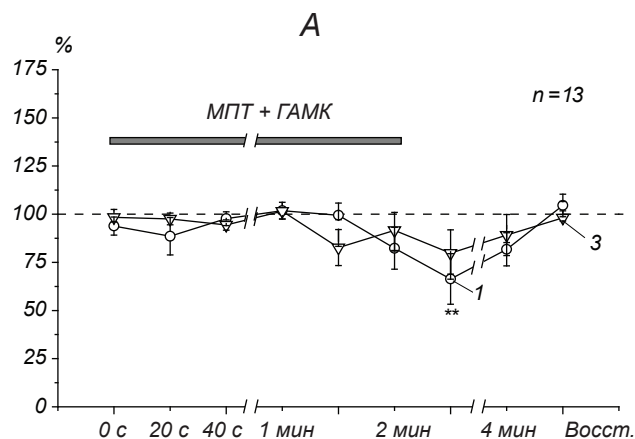


Рис. 4. Динамика параметров ортодромных постсинаптических разрядов (ОПР) в зоне CA1 гиппокампа крыс *in vitro* при одновременной аппликации метапротеренола (МПТ) и ГАМК.

А – данные для случаев подавления тормозного эффекта ГАМК при совместном действии с МПТ, Б – для случаев сохранения тормозного действия ГАМК при совместной аппликации с МПТ. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ при сравнении со значением амплитуды, +++ $P < 0.001$ при аналогичном сравнении значений длительности ОПР в контроле. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Рис. 4. Динаміка параметрів ортодромних постсинаптичних розрядів у зоні CA1 гіпокампа щурів *in vitro* при одночасній аплікації метапротеренолу та ГАМК.

ют как пре-, так и постсинаптическое торможение нейронной активности в гиппокампе.

Влияние комбинированной аппликации ГАМК и агониста β_2 -адренорецепторов МПТ на вызванную активность в зоне CA1 гиппокампа крыс. Одновременная аппликация 10 мМ ГАМК и 150 мкМ агониста β_2 -адренорецепторов МПТ могла вызывать двойные эффекты в отношении вызванной массовой нейронной активности в зоне CA1. В большинстве случаев (13 из 19 экспериментов) аппликация МПТ в существенной степени ослабляла ГАМК-

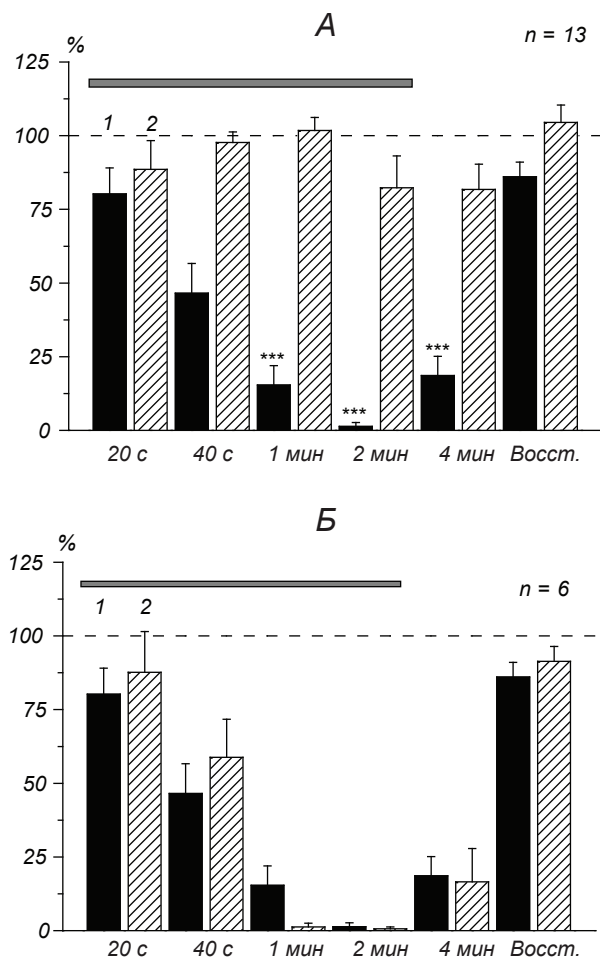


Рис. 5. Сравнение эффектов изолированной аппликации ГАМК и совместной ее аппликации с метапроterenолом (МПТ).

А – данные для случаев, когда совместная аппликация препятствовала проявлению тормозного эффекта ГАМК, *Б* – для тех случаев, когда тормозное действие ГАМК при совместной аппликации с МПТ сохранялось. 1 – амплитуда ортодромных постсинаптических разрядов при изолированной аппликации ГАМК, 2 – при совместной аппликации ГАМК и МПТ. *** $P < 0.001$ при сравнении со значением амплитуды при совместной аппликации. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Рис. 5. Порівняння ефектів ізольованої аплікації ГАМК та одночасної її аплікації з метапротеренолом.

индуцированное торможение вызванной массовой активности в зоне *CA1* на протяжении всего двухминутного периода действия данного тормозного трансммитера (рис. 4, *А*). Таким образом, чаще всего комбинированная аппликация МПТ совместно с ГАМК препятствовала проявлению полного эффекта указанного тормозного нейротрансмиттера в отношении ОПР. Амплитуда и продолжительность ОПР,

регистрируемых в срезах этой группы, постепенно уменьшались. В пределах некоторых временных интервалов разница данных параметров по сравнению с контролем могла оказываться достоверной, но сдвиги показателей вызванной активности были все же значительно меньшими тех, которые наблюдались при изолированном влиянии ГАМК (рис. 5, *А*). Значения амплитуды ОПР в условиях изолированной аппликации ГАМК и ее одновременного приложения с МПТ достоверно различались начиная с первой минуты от начала действия и до конца аппликации; это же наблюдалось на протяжении нескольких минут после начала отмывания. Восстановление значений ОПР при совместной аппликации ГАМК и МПТ наступало через 15–20 мин, т. е. заметно быстрее, чем в случаях изолированной аппликации ГАМК.

В шести из 19 экспериментов в условиях одновременной аппликации МПТ и ГАМК тормозные эффекты последней в отношении показателей ОПР сохранялись почти полностью (рис. 4, *Б*). Характер изменений параметров ОПР в значительной мере соответствовал таковому при изолированной аппликации ГАМК: происходило постепенное подавление вызванной активности с последующим полным исчезновением ОПР после стимуляции коллатералей Шаффера. Уменьшение амплитуды этих потенциалов становилось достоверным начиная с 40-й с, а увеличение ЛП и сокращение длительности ОПР – через 1 мин после начала аппликации веществ. Торможение вызванной активности гиппокампа продолжалось в течение нескольких минут и после окончания аппликации, когда омывающий срез раствора уже не содержал в себе ГАМК и МПТ. Так же, как и при изолированной аппликации ГАМК, торможение было обратимым; восстановление вызванной активности происходило через 20–40 мин после начала отмывания. Сравнение амплитуды ОПР в условиях изолированной аппликации ГАМК и ее одновременной аппликации с МПТ не выявило достоверных различий. Можно отметить, что в пределах некоторых временных отрезков совместной аппликации веществ тормозные эффекты оказывались даже более сильными, чем при изолированном действии ГАМК (рис. 5, *Б*).

Таким образом, результаты наших экспериментов показали, что агонист β_2 -адренорецепторов МПТ более чем в двух третях случаев существенно уменьшал ГАМК-опосредуемое торможение ОПР, но в остальных случаях подобный модуляционный эффект практически отсутствовал. Причина

такой амбивалентности влияния МПТ на ГАМК-эргическое торможение вызванной активности в зоне *CA1* гиппокампа неясна. Это обстоятельство может быть связано с различной степенью модуляции активности ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов во время активации β_2 -адренорецепторов данным агентом. В то же время трудно представить, что количества (плотности) рецепторов упомянутых подтипов в срезах гиппокампа,готавливаемых по единой методике, могут кардинально различаться. В любом случае очевидно, что механизмы данного феномена, наблюдавшегося в наших опытах, требуют проведения дальнейших исследований.

Следует признать, что принципы взаимодействия β -норадренергической и ГАМК-эргической систем в гиппокампе, как и в головном мозгу в целом, пока остаются малопонятными. В отношении данного вопроса был сделан ряд предположений. Они сводятся примерно к следующему: адренергические агонисты уменьшают интенсивность синаптического торможения в гиппокампе, подавляя деятельность возбуждающих синапсов, активирующих тормозные интернейроны [11, 22]; подавление торможения после активации НА-эргической системы происходит в результате уменьшения высвобождения ГАМК из синаптических терминалей [11] или обусловлено действием через прямые контакты на ГАМК-интернейронах [7, 23]; фоновая импульсная активность интернейронов под действием НА значительно увеличивается, что может приводить к усилению влияния относительной рефрактерности этих клеток (сокращению числа активных интернейронов) [11]. Последнее предположение сомнительно, поскольку в данном случае усиление импульсации интернейронного аппарата является эффектом первого порядка, а это должно обуславливать усиление торможения, а не его ослабление.

Недавно была упомянута новая возможная мишень НА-эргической модуляции – электрические синапсы между интернейронами гиппокампа [24]. Предполагается, что влияние на такие соединения способно модулировать поток информации при передаче через химические синапсы. В цитируемой работе указывалось, что активация β -адренергических рецепторов в лакунозно-молекулярном слое гиппокампа может уменьшать эффективность электрической синаптической передачи в ГАМК-эргических нейронных цепях в результате вовлечения цАМФ/ПКА-каскадного механизма, а это влияет на степень синаптической дивергенции в нейронных сетях данной структуры

ЦНС. В целом же предложенная гипотеза пока не выглядит достаточно обоснованной.

С учетом результатов настоящего исследования мы можем заключить, что НА-эргическая система в принципе способна заметно модулировать ГАМК-эргическое торможение в гиппокампе, воздействуя через β_2 -адренорецепторы. Результаты, полученные нами и другими авторами, свидетельствуют о достаточно существенной роли, которую центральная НА-эргическая система играет в регулировании уровня торможения в гиппокампе. Данный путь регуляции может обеспечивать значительные возможности для изменения возбудимости пирамидных нейронов указанной структуры мозга. Эффекты НА, как и эффекты ряда других нейротрансмиттеров, обеспечивающие модуляцию активности тормозных нейронных цепей в гиппокампе, очевидно, являются важным фактором, обуславливающим причастность рассматриваемой структуры мозга к контролю таких физиологических феноменов, как эмоции, мотивация, научение, внимание, память. Не исключено, что расстройства НА-эргической модуляции гиппокампальных механизмов могут являться существенным патогенетическим компонентом при развитии ряда церебральных патологий (болезни Альцгеймера, шизофрении, эпилепсии и др.).

Н. М. Розумна¹

ОПОСЕРЕДКОВАНІ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ НОРАДРЕНЕРГІЧНІ ВПЛИВИ НА ГАМК-ЕРГІЧНУ ПЕРЕДАЧУ В ЗОНІ *CA1* ГІПОКАМПА ЩУРІВ *IN VITRO*

¹ Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,
Київ (Україна).

Резюме

З використанням позаклітинного відведення викликаних потенціалів досліджували вплив агоніста β_2 -адренорецепторів метапротеренолу (МПТ) на ГАМК-ергічну передачу в зоні *CA1* гіпокампа щурів *in vitro* (у переживаючих зрізах). Ізольована аплікація ГАМК викликала швидке оборотне пригнічення ортодромних популяційних розрядів, відведених від пірамідного шару даної зони гіпокампа після електричної стимуляції колатералей Шаффера в радіальному шарі. Одночасна аплікація ГАМК і МПТ у більшості випадків (13 з 19 експериментів) перешкоджала прояву повного гальмівного ефекту ГАМК. Під дією двох речовин амплітуда і тривалість зменшувались викликаних відповідей, однак ці зміни були значно меншими порівняно з такими, що спостерігалися при ізольованому впливі ГАМК. Результати на-

ших експериментів показали, що норадренергічна система здатна модулювати ГАМК-ергічне гальмування в гіпокампі через β_2 -адренорецептори і таким чином брати участь у регулюванні рівня гальмування в гіпокампі. Ефекти впливів норадреналіну, як і низки інших нейротрансмітерів, на гальмівні нейронні мережі в гіпокампі можуть бути феноменами, що зумовлюють причетність даної структури мозку до ряду фізіологічних процесів (емоції, увага, пам'ять), а також патологічних станів (хвороба Альцгеймера, шизофренія, епілепсія).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Katsuki, Y. Izumi, and C. F. Zorumski, "Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region," *J. Neurophysiol.*, **77**, No. 6, 3013-3020 (1997).
2. C. W. Jurgens, K. E. Rau, C. A. Knudson, et al., "Beta1 adrenergic receptor-mediated enhancement of hippocampal CA3 network activity," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **314**, No. 2, 552-560 (2005).
3. R. Loy, D. A. Koziell, J. D. Lindsey, and R. Y. Moore, "Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation," *J. Comp. Neurol.*, **189**, No. 4, 699-710 (1980).
4. S. Oleskevich, L. Descarries, and J. C. Lacaille, "Quantified distribution of the noradrenaline innervation in the hippocampus of adult rat," *J. Neurosci.*, **9**, No. 11, 3803-3815 (1989).
5. M. Frotscher and C. Leranth, "Catecholaminergic innervation of pyramidal and GABAergic nonpyramidal neurons in the rat hippocampus. Double label immunostaining with antibodies against tyrosine hydroxylase and glutamate decarboxylase," *Histochemistry*, **88**, Nos. 3/6, 313-319 (1988).
6. A. P. Nicholas, T. Hokfelt, and V. A. Pieribone, "The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization," *Trends Pharmacol. Sci.*, **17**, No. 7, 245-255 (1996).
7. T. A. Milner and C. E. Bacon, "GABAergic neurons in the rat hippocampal formation: ultrastructure and synaptic relationships with catecholaminergic terminals," *J. Neurosci.*, **9**, No. 10, 3410-3427 (1989).
8. P. Parra, A. I. Gulyas, and R. Miles, "How many subtypes of inhibitory cells in the hippocampus?" *Neuron*, **20**, No. 5, 983-993 (1998).
9. J. P. Herman, A. Renda, and B. Bodie, "Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons," *Biol. Psychiat.*, **53**, No. 2, 166-174 (2003).
10. R. A. Brown, S. G. Walling, J. S. Milway, and C. W. Harley, "Locus ceruleus activation suppresses feedforward interneurons and reduces beta-gamma electroencephalogram frequencies while it enhances theta frequencies in rat dentate gyrus," *J. Neurosci.*, **25**, No. 8, 1985-1991 (2005).
11. D. V. Madison and R. A. Nicoll, "Norepinephrine decreases synaptic inhibition in the rat hippocampus," *Brain Res.*, **442**, No. 1, 131-138 (1988).
12. D. E. Bergles, V. A. Doze, D. V. Madison, and S. J. Smith, "Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons," *J. Neurosci.*, **16**, No. 2, 572-585 (1996).
13. K. L. Hillman, S. Lei, V. A. Doze, and J. E. Porter, "Alpha-1A adrenergic receptor activation increases inhibitory tone in CA1 hippocampus," *Epilepsy Res.*, **84**, No. 2, 97-109 (2009).
14. S. Boehm, "Presynaptic alpha2-adrenoceptors control excitatory, but not inhibitory, transmission at rat hippocampal synapses," *J. Physiol.*, **519**, No. 2, 439-449 (1999).
15. K. L. Hillman, V. A. Doze, and J. E. Porter, "Functional characterization of the beta-adrenergic receptor subtypes expressed by CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **314**, No. 2, 561-567 (2005).
16. N. N. Guo and B. M. Li, "Cellular and subcellular distributions of beta1- and beta2-adrenoceptors in the CA1 and CA3 regions of the rat hippocampus," *Neuroscience*, **146**, No. 1, 298-305 (2007).
17. D. J. Cox, C. Racca, and F. E. LeBeau, "Beta-adrenergic receptors are differentially expressed in distinct interneuron subtypes in the rat hippocampus," *J. Comp. Neurol.*, **509**, No. 6, 551-565 (2008).
18. O. Curet and C. de Montigny, "Electrophysiological characterization of adrenoceptors in the rat dorsal hippocampus. II. Receptors mediating the effect of synaptically released norepinephrine," *Brain Res.*, **475**, No. 1, 47-57 (1988).
19. A. L. Mueller, B. J. Hoffer, and T. V. Dunwiddie, "Noradrenergic responses in rat hippocampus: evidence for medication by alpha and beta receptors in the in vitro slice," *Brain Res.*, **214**, No. 1, 113-126 (1981).
20. P. Andersen, R. Dingledine, L. Gjerstad, et al., "Two different responses of hippocampal pyramidal cells to application of gamma-amino butyric acid," *J. Physiol.*, **305**, 279-296 (1980).
21. D. P. Artemenko and L.V. Okhrimenko, "Sensitivity of hippocampal interneurons and pyramidal cells to GABA and some of its agonists: in vitro experiments," *Neurophysiology/Neirofiziologiya*, **27**, No. 1, 28-34 (1995).
22. V. A. Doze, G. A. Cohen, and D. V. Madison, "Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus," *Neuron*, **6**, No. 6, 889-900 (1991).
23. M. Bijak and U. Misgeld, "Adrenergic modulation of hilar neuron activity and granule cell inhibition in the guinea-pig hippocampal slice," *Neuroscience*, **67**, No. 2, 541-550 (1995).
24. V. Zsiros and G. Maccaferri, "Noradrenergic modulation of electrical coupling in GABAergic networks of the hippocampus," *J. Neurosci.*, **28**, No. 8, 1804-1815 (2008).