

ВПЛИВ МІКРОФОРЕТИЧНОЇ АПЛІКАЦІЇ МОДУЛЯТОРІВ НОРАДРЕНЕРГІЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ НА ІМПУЛЬСНУ АКТИВНІСТЬ НЕЙРОНІВ МОТОРНОЇ КОРИ КОТА ПРИ ВИКОНАННІ РЕФЛЕКСУ НА ДІЮ КОМПЛЕКСУ ПОДРАЗНИКІВ

Надійшла 18.05.10

На ненаркотизованих котах досліджували вплив селективних модуляторів норадренергічної передачі на активність нейронів моторної кори головного мозку під час реалізації оперантного рухового рефлексу у відповідь на пред'явлення комплексу подразників. Такі модулятори аплікували за допомогою мікроінофоретичних ін'єкцій в ділянки відведення імпульсної активності кортикальних нейронів у зоні проєкції робочої передньої кінцівки. Аплікації $\alpha 1$ -агоніста мезатону зумовлювали вірогідне пригнічення імпульсації нейронів у межах фонові активності, у період між стимулами, а також безпосередньо під час здійснення руху. Під впливом $\alpha 2$ -блокатора іохімбіну виникали протилежні ефекти – активність нейронів підвищувалась як у межах фону, так і в інших досліджуваних часових інтервалах. Обговорюються механізми ефектів модуляції норадренергічної передачі в сенсомоторній корі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оперантний руховий рефлекс, повільний потенціал кори, $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -адренорецептори, мезатон, іохімбін.

ВСТУП

Зміна одного рухового акту іншим, очікування сигналу для ініціації дії, прояви мотивації тощо звичайно супроводжуються певним гальмуванням або навіть припиненням поточної нейронної активності у вищих нервових центрах (насамперед у неокортексі). Вірогідно, подібний період забезпечує певні умови для підготовки до наступних дій або полегшує сприйняття значущих подразників. Такі процеси відбуваються як у межах локальних нейронних мереж, так і на рівні майже всієї кори. Останнє підтверджується одночасним виникненням негативізації поверхні досить широких ділянок кори головного мозку [1]. Відповідні масові потенціали відводяться не тільки від соматосенсорної та моторної зон кори, але й від ділянки *vertex* [2, 3]. Виникнення негативного відхилення на поверхні кори в умовах, подібних до згаданих вище, кваліфікують у різних експериментальних контекстах як потенціал готовності (ПГ), премоторний потенціал, хвилю очікування або умовну негативну хви-

лю (УНХ) [4]. Виникнення негативного повільного потенціалу кори (ППК) розглядають як один з електрографічних проявів мотивації [5, 6]. Таким чином, є підстави вважати, що перебіг підготовки до виконання того чи іншого довільного руху звичайно корелює з періодом активного синаптичного гальмування активності пірамідних нейронів кори та пов'язаних з ними структур.

Відомо, що в таких процесах важливу роль відіграють нейрони блакитної плями (*locus coeruleus*) – стовбурової структури, яка є основним джерелом норадренергічних впливів у кінцевому мозку. Показано, що в основному активність саме цієї структури забезпечує так званий *network reset*, тобто гальмування або припинення поточної діяльності нейронних мереж, необхідне для формування адекватної відповіді на дію значущого стимулу [7].

Переважає кількість досліджень у даному аспекті, які проводились іншими експериментаторами, були здійснені на гризунах (щурах), причому в основному на переживаючих препаратах (зрізах) кори. Ми розробили і використали методику, котра дає можливість досліджувати не тільки збудження нейронних мереж але й їхнє гальмування у тварин із більш розвиненим неокортексом (котах)

¹ Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).
Ел. пошта: mamont@ua.fm (С. М. Мамонтов).

в умовах, наближених до вільної поведінки. Застосування такої методики дозволяє отримувати гальмування в корі головного мозку ненаркотизованої тварини, яке триває близько 1 с і може оцінюватися за допомогою як мікроелектродного відведення від окремих нейронів, так і реєстрації макропотенціалу кори в зоні *vertex*. У цих умовах ми досліджували зміни в імпульсній активності нейронів моторної кори, викликані мікроіонофоретичними ін'єкціями селективних модуляторів α_1 - та α_2 -адренорецепторів.

МЕТОДИКА

У котів на базі безумовної реакції постановки (БРП) лапи на опорі, викликаній тактильною стимуляцією дорсальної поверхні передньої кінцівки, виробляли оперантний рефлекс із харчовим підкріпленням. Вибір БРП як основи для вироблення оперантного рефлексу зумовлений тим, що нейронні механізми даної безумовної реакції включають в себе моторну кору головного мозку [8].

Після вироблення умовного рефлексу здійснювали подальше навчання тварин. Для цього застосовували додатковий подразник, який використовували як попереджуючий стимул (ПС). Інтервал між початком ПС та імперативним стимулом (ІС) у період навчання та тестування складав 1000 мс; тварину тренували здійснювати умовнорефлекторну постановку з наступним харчовим підкріпленням виключно на пред'явлення ІС, але не ПС. Дослідження були виконані на трьох навчених котах; повторюваність адекватних реалізацій рефлексу складала не менше 95 %.

Як ІС використовували звукове клацання, для отримання якого від генератора імпульсів на динамік подавали прямокутний поштовх струму тривалістю 1 мс. ПС являв собою звукову тональну послідовність інтенсивністю до 60 дБ над порогом слухової чутливості людини. Щоб запобігти формуванню рефлексу на час та зберегти в перебігу експерименту орієнтувальну реакцію тварини, частоту та тривалість дії ПС періодично змінювали у рандомізованому порядку від 500 до 1500 Гц та від 50 до 350 мс. Отже, сигнальне значення для експериментальної тварини мали не характеристики акустичного ПС, а виключно сам факт його пред'явлення.

Для забезпечення можливості відведення нейронної імпульсної активності в хронічному експерименті в перебігу попередньої хірургічної опера-

ції на поверхні черепа після трепанації останнього за допомогою швидкотвердіючої пластмаси фіксували різьбову втулку для кріплення мікроманіпулятора. Вона розташовувалася над ділянкою кортикального представництва робочої передньої кінцівки (поле 4) у контралатеральній щодо цієї кінцівки півкулі. Над ділянкою *vertex* даної півкулі встановлювали також макроелектрод для відведення електрокортикограми (ЕКоГ), висвердлюючи в кістці черепа невеликий отвір за допомогою зубного бору. Постійна часу каналу підсилювача для сигналу ЕКоГ дорівнювала 7.0 с.

Нейронну активність відводили через один із каналів триканального скляного мікроелектрода, який заповнювали розчином NaCl (4.0 М). Ще два канали такого мікроелектрода були заповнені розчинами мезатону (5 мМ) та іохімбіну (0.5 %). Це дозволяло аплікувати згадані речовини за допомогою мікроіонофорезу (струм 20 нА) безпосередньо в зону відведення імпульсної активності досліджуваного кортикального нейрона. Іонофорез здійснювали безперервно протягом реєстрації акту рефлексу, починаючи прикладання струму форезу за 2 с до початку подачі ПС та припиняючи через 3 с після пред'явлення ІС. Отже, загалом тривалість іонофорезу під час реєстрації оперантної умовнорефлекторної реакції складала 6 с. Сигнали, відведені мікроелектродом, дискримінували (для виключення шуму) та оцифровували. Досліджували активність виключно тих нейронів, котрі на тактильне подразнення передньої поверхні робочої кінцівки відповідали посиленням імпульсної активності.

Момент початку рухової активності робочої кінцівки реєстрували згідно з механограмою, яку відводили за допомогою п'єзодатчика, м'яко фіксованого над ділянкою м'яза плеча.

Первинну оцінку нейронних відповідей на сигнали, що подавалися, проводили за растровими діаграмами серій таких імпульсних відповідей. Подальшу статистичну обробку здійснювали за допомогою спеціальної комп'ютерної програми. При цьому будували постстимульні гістограми (ПСГ) для 10 або більше реалізацій рефлексу, що відбувалися протягом однієї експериментальної серії, а також аналоги ПСГ – гістограми розподілів імпульсів досліджуваного нейрона щодо моментів початку оперантного руху.

Отримували статистичні характеристики імпульсної нейронної активності в межах наступних часових інтервалів: двосекундного відрізка фонові активності (ФА) перед подачею ПС, односекундного

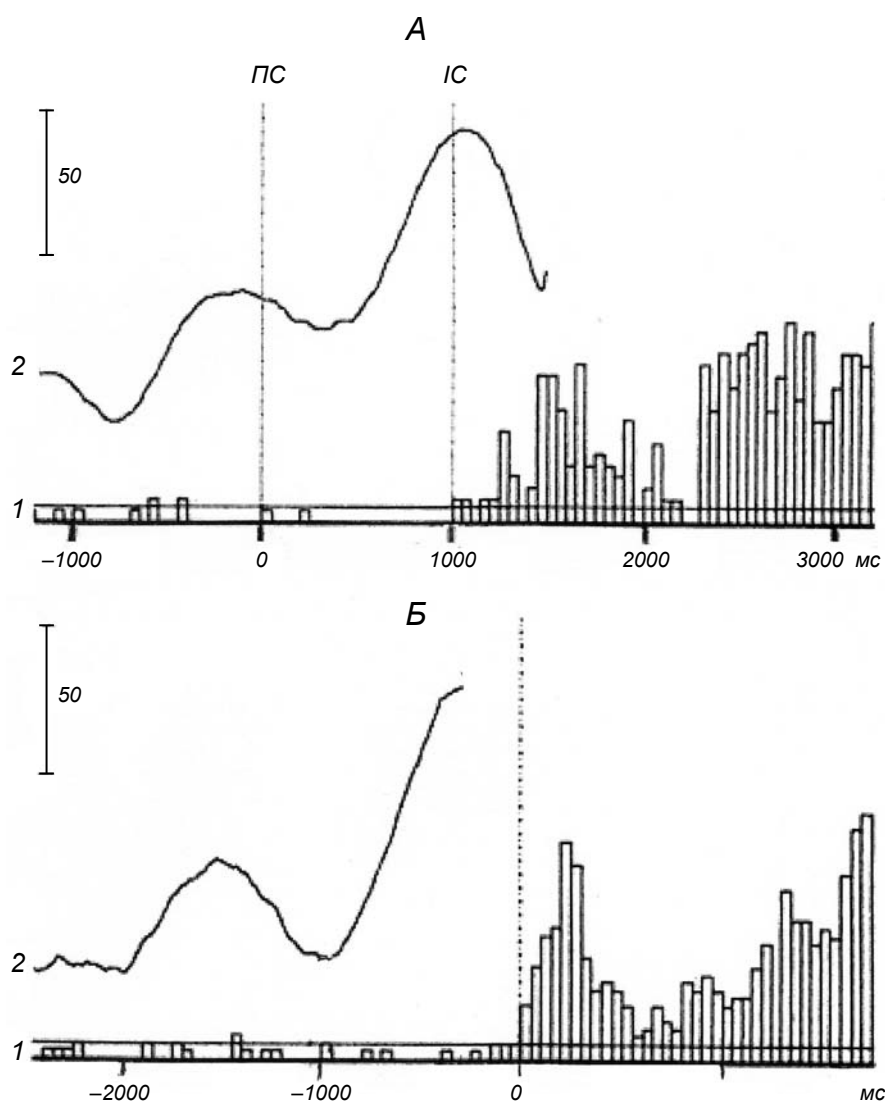
відрізка міжстимульної активності, а також імпульсації нейрона в період, який починався за 250 мс до початку оперантного руху і тривав 750 мс після цього моменту.

РЕЗУЛЬТАТИ

Всього в перебігу нашого дослідження були отримані позаклітинні відведення від 39 нейронів моторної кори, активність яких корелювала з реалізацією оперантного рефлексу (руху передньої кінцівки) на комплекс подразників (ПС та ІС). Ця реалізація супроводжувалася розвитком повільного негативного відхилення потенціалу поверхні кори в зоні

vertex (рис. 1, А, Б). Таке відхилення починалося за 800–1000 мс до початку оперантного руху (Б). Характеристики даного коливання (полярність, латентний період щодо рухової реакції, досить широке розповсюдження по поверхні кори) дозволяють інтерпретувати його як ПГ. Розвиток цього потенціалу значною мірою співпадав із міжстимульним інтервалом, котрий розділяв моменти пред'явлення ПС та ІС.

Як засвідчили результати вимірювання частоти імпульсної активності нейронів моторної кори в межах згаданого міжстимульного інтервалу, даний показник у більшості досліджених клітин помітно зменшувався порівняно з частотою ФА, зареєстрованою в інтервалі, що безпосередньо передував початку пред'явлення ПС. Так, у вибірці нейронів, на



Р и с. 1. Зміни імпульсної активності нейрона моторної кори та потенціалу на поверхні останньої, пов'язані з реалізацією оперантного умовного рефлексу на комплекс подразників.

А, 1 – перистимульна гістограма імпульсної активності нейрона; Б, 1 – аналог такої гістограми, побудований відносно моментів початку оперантного руху. По осі абсцис – час, мс; по осі ординат – кількість імпульсів у межах біна тривалістю 50 мс (масштаб показаний зліва). На А, 1 вертикальними пунктирними лініями позначені моменти початку попереджувального стимулу – ПС (0 мс) та пред'явлення імперативного стимулу – ІС; на Б, 1 вертикальна лінія відповідає моментам початку оперантного руху (0 мс). А, 2 та Б, 2 – зміни потенціалу на поверхні кори в зоні *vertex*.

яких тестували ефекти мікрофоретичних аплікацій мезатону ($n = 14$), це падіння було не дуже значним, але все ж таки досить відчутним (у середньому на 14 %; $P < 0.05$; рис. 2, А, Б). У вибірці ж, у котрій досліджували вплив аплікації іохімбіну ($n = 25$), зменшення частоти імпульсації в межах інтервалу між початком ПС та пред'явленням ІС складала в середньому 23 % ($P < 0.01$; рис. 3, А, Б).

Реалізації оперантних рухів відповідали значні підвищення частоти розрядів досліджених кортикальних нейронів. У двох згаданих вище вибірках ця частота збільшувалася відносно значень фону в середньому на 153 (тобто в два з половиною рази) та на 190 % (іншими словами, майже втричі) відповідно. Зрозуміло, якщо порівнювати значення частот імпульсації під час виконання руху з відповідними величинами в межах міжстимульного інтервалу ПС–ІС, інкременти будуть ще більшими.

Мікрофоретичні ін'єкції агоніста $\alpha 1$ -адренорецепторів мезатону в зону мікроелектродного відведення імпульсної активності нейронів моторної кори призводили до зниження частоти ФА досліджених у цій експериментальній серії нейронів у середньому на 49 % (тобто майже вдвічі). Відносне зменшення частоти імпульсації даних нейронів у межах міжстимульного інтервалу (ПС–ІС) було ще значнішим (на 61 %). Середня ж частота розрядів таких клітин безпосередньо в період реалізації оперантного руху після дії мезатону на локуси розташування вказаних нейронів складала лише близько 63 % вихідного контрольного значення.

Мікроіонофоретичні аплікації блокатора $\alpha 2$ -адренорецепторів іохімбіну в зони локалізації кортикальних нейронів призводили до практич-

но протилежних змін імпульсації цих клітин у межах усіх згаданих вище частотних інтервалів. Такі мікроін'єкції зумовлювали збільшення частоти фонових розрядів у дослідженій вибірці на 104 % (тобто вдвічі). Частота в міжстимульному інтервалі підвищувалася в середньому на 157 % (тобто більше ніж у 2.5 разу), а в період реалізації руху – на 77 % (рис. 3, А, Б).

ОБГОВОРЕННЯ

У перебігу нашого дослідження ми аналізували характеристики імпульсної активності нейронів моторної кори ненаркотизованого kota, пов'язаної з реалізацією твариною оперантного рефлексу (руху передньої кінцівки) на пред'явлення комплексу подразників. Цей комплекс складався з двох акустичних сигналів – ПС та ІС. Перший з них не вимагав невідкладного виконання згаданого руху, тоді як другий слугував командою до його реалізації. Аналізували показники імпульсної активності, характерні для стану спокою (частота ФА), а також дані параметри у межах інтервалу між ПС та ІС (період очікування на ІС) та безпосередньо під час реалізації моторної відповіді.

Як свідчать отримані результати, у період, котрий передуює сприйняттю ІС та виконанню моторної реакції, активність кортикальних нейронів дійсно зазнає відчутного пригнічення. Нормована щодо фону інтенсивність такого гальмування в різних досліджених нейронах варіювала досить істотно (від декількох до 70–90 %), але згаданий феномен був виражений тією або іншою мірою

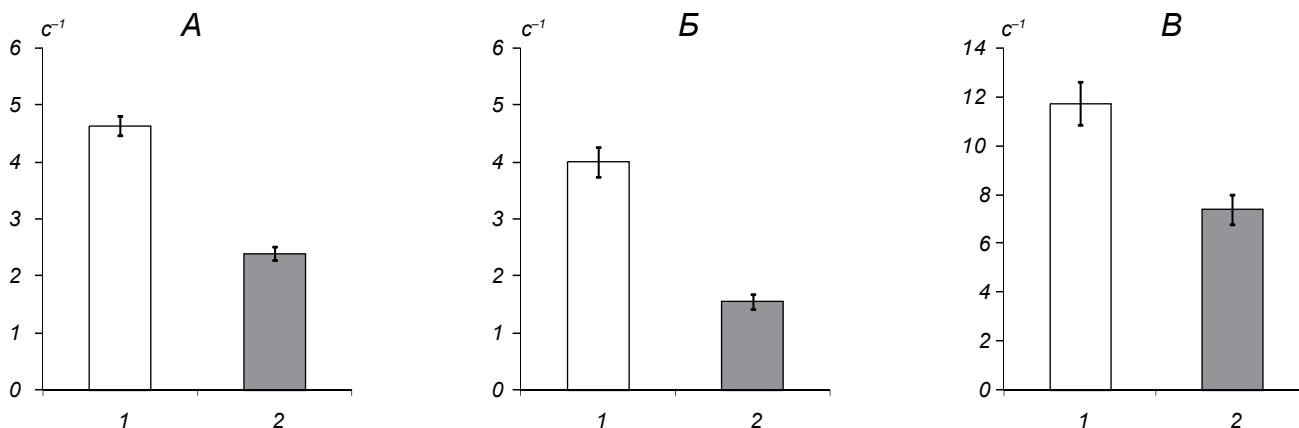


Рис. 2. Діаграми середніх значень частоти імпульсної активності нейронів моторної кори ($n = 14$) у перебігу оперантного рефлексу на комплекс подразників.

Вимірювання проводилось у межах періодів генерації фонові активності (А), міжстимульного інтервалу (Б) та реалізації моторної відповіді (В) в умовах контролю (1) та мікрофоретичної аплікації агоніста $\alpha 1$ -адренорецепторів мезатону в зону відведення (2).

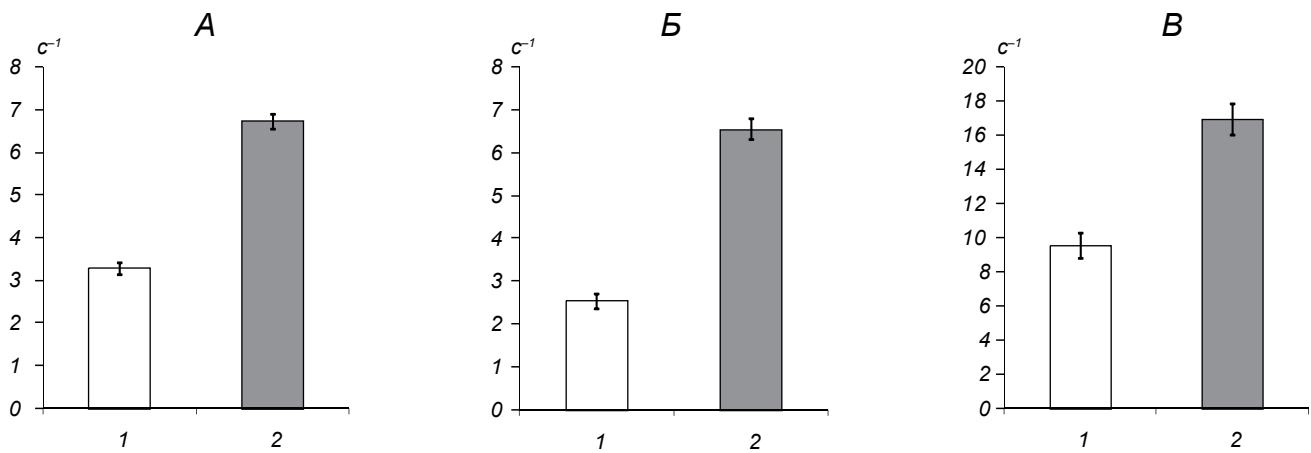


Рис. 3. Діаграми середніх значень частоти імпульсної активності нейронів моторної кори ($n = 25$) у перебігу оперантного рефлексу в умовах контролю (1) та мікрофоретичної аплікації блокатора $\alpha 2$ -адренорецепторів іохімбіну (2). Решта позначень ті ж самі, що й на рис. 2.

практично в усіх випадках. Слід мати на увазі, що, скоріш за все, досліджені нами кортикальні нейрони є саме пірамідними клітинами. Ми не використовували спеціальних прийомів для ідентифікації досліджених кортикальних одиниць як пірамідних нейронів або інтернейронів. Проте добре відомо, що сама по собі техніка позаклітинного мікроелектродного відведення від окремих нейронів зумовлює „автоматичний” відбір відносно великих за розмірами одиниць, тобто пірамідних клітин.

Електрофізіологічним корелятом гальмування, що розвивається перед переходом до реалізації моторного ефекту, очевидно, можна вважати розвиток згаданого у Вступі ППК – негативізації поверхні значних ділянок неокортексу, прилеглих до сенсомоторної кори (включаючи зону *vertex*). Такій негативізації, вірогідно, відповідає відносна гіперполяризація соматичних компартментів пірамідних нейронів, розташованих у глибоких шарах кори. Отже, зони сом (та, очевидно, базальних дендритів) пірамідних нейронів у період очікування на ІС, скоріш за все, зазнають постсинаптичних гальмівних впливів.

Найрозповсюдженішим, найуніверсальнішим гальмівним нейротрансмітером у неокортексі є ГАМК. Тому найбільш простою, „такою, що лежить на поверхні”, гіпотезою про генез згаданого вище гальмування активності кортикальних нейронів у міжстимульний період є те, що воно має ГАМК-ергічну природу.

У наших попередніх експериментах було показано, що ефекти мікрофоретичної аплікації норадреналіну в ділянки розташування сом пірамідних нейронів моторної кори значною мірою схожі на ре-

акції, викликані аналогічними аплікаціями ГАМК. Це слугувало основою для припущення, що норадренергічна система головного мозку також бере участь в організації генералізованого гальмування кори. Як уже згадувалось, основним джерелом норадренергічних впливів у головному мозку є нейронні системи блакитної плями, *locus coeruleus*.

Нейрони цієї структури утворюють терміналі практично в усіх ділянках мозку, у тому числі в неокортексі та мозочку, а також у гіпокампі. Аксони норадренергічних нейронів даного ядра надходять до багатьох кортикальних ділянок, котрі задіяні в регуляцію поведінки та беруть участь в організації процесів, пов'язаних з увагою, пробудженням та проявленням харчової мотивації [7]. Аксони, які вміщують норадреналін у своїх терміналях, виявляються практично в усіх регіонах та шарах неокортексу.

На сьогоднішній день відомі дві основні групи адренорецепторів – α - та β -рецептори. При цьому дія норадреналіну на центральні нейрони пов'язана в основному з впливом на $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -адренорецептори. Норадреналін викликає накопичення іонів Ca^{2+} , опосередковане аплікацією $\alpha 1$ -рецепторів, та підвищення рівня цАМФ (через β -рецептори). Результати активації $\alpha 2$ -рецепторів є протилежними, що пов'язано зі зменшенням концентрації Ca^{2+} та рівня цАМФ [9, 10]. Ефекти дії норадреналіну на пряму залежать від локалізації рецепторів. Найчастіше $\alpha 1$ - та $\beta 1$ -рецептори розташовуються постсинаптично, а $\alpha 2$ - та $\beta 2$ -рецептори – в основному пресинаптично або позасинаптично [9]. Вважають, що безпосередні впливи норадреналіну на нейрони кортикальних мереж досягаються

при активації $\alpha 1$ - та/або $\beta 2$ -адренорецепторів, тоді як гальмівні ефекти ініціюються через $\alpha 2$ - або $\beta 1$ -рецептори [10].

Як виявилось, аплікації неспецифічного блоатора адренергічної передачі ніцерголіну викликають у згаданих умовах зміни активності нейронів неокортексу, схожі на модуляцію під впливом блоатора рецепторів ГАМК бікукуліну [2, 11, 12].

Ми вважали, що іонофоретичні аплікації специфічних адреноактивних агентів допоможуть виявити тип рецепторів, вплив на які викликає найбільш істотні зміни імпульсної активності кортикальних нейронів, і сформулюють підстави для висновків про механізми процесу гальмування в корі під час очікування ІС.

Аналіз відповідних змін активності нейронів продемонстрував, що досить істотні зміни спостерігалися при аплікаціях іохімбіну – специфічного блоатора $\alpha 2$ -адренорецепторів. Пригнічення $\alpha 2$ -опосередкованої норадренергічної передачі в зоні мікроелектродного відведення призводило до значного посилення імпульсної активності досліджених кортикальних нейронів у межах усіх згаданих вище часових інтервалів – періодів генерації ФА (тобто в стані спокою), очікування на ІС та під час ініціації моторної відповіді. Тому логічно вважати, що активація адренорецепторів даного підтипу ($\alpha 2$) в зазначеній зоні повинна загалом призводити до гальмування імпульсації пірамідних нейронів, зокрема до посилення гальмівних ефектів у межах інтервалу, передуючого ініціації умовнорефлекторного руху.

Результати іонофоретичної аплікації іншого модулятора норадренергічної передачі агоніста $\alpha 1$ -адренорецепторів мезатону продемонстрували, що в таких умовах відбувається пригнічення імпульсної активності нейронів моторної кори в межах усіх згаданих вище часових інтервалів реалізації оперантного рухового рефлексу. Отже, слід дійти висновку, що активація $\alpha 1$ -адренорецепторів у ділянці відведення імпульсної активності нейрона моторної кори викликає ефект, подібний до результату активації $\alpha 2$ -адренорецепторів.

Такий висновок знаходиться у видимому протиріччі щодо усталених поглядів про протилежність реакцій, зумовлених активацією адренорецепторів згаданих підтипів [10]. Як прийнято вважати, активація $\alpha 1$ -рецепторів призводить до змін у внутрішньоклітинних системах сигналізації, зумовлюючих переважно збудження нейрона, на котрий безпосередньо діє відповідний агоніст. Тому здава-

лося, що вплив мезатону на пірамідний нейрон мав би призводити до посилення активності останнього. Проте завжди треба мати на увазі, що в умовах експериментів із мікроіонофоретичними аплікаціями модуляторів синаптичної передачі ін'єкований агент впливає не лише на ту клітину, активність якої при цьому реєструється, але й на її “найближчих сусідів”. А такими “сусідами” в разі відведення від згодного пірамідного нейрона неодмінно мають бути ГАМК-ергічні інтернейрони. Їх активність в умовах активації $\alpha 1$ -адренорецепторів також має полегшуватися, що повинно призводити до посилення ГАМК-ергічного гальмування.

Отже, у разі мікроаплікацій модуляторів синаптичної передачі в корі, очевидно, завжди реалізується досить складна взаємодія впливів на вихідний елемент (згодного пірамідну клітину) і гальмівні (а можливо, і збуджувальні) інтернейронні ланцюги, які розташовані в тій самій зоні та проектуються на досліджуваний пірамідний нейрон. Кінцевий ефект відповідної аплікації залежить від балансу впливів на згадані компоненти і не завжди може бути точно прогнозований. Дана обставина (складна взаємодія впливів при модуляції активності α -адренорецепторів, розташованих пост- і пресинаптично на пірамідному нейроні та інтернейронах, локалізованих у безпосередній близькості до нього), вірогідно, і є основною причиною того, що ефекти мікроаплікацій $\alpha 1$ -агоніста та $\alpha 2$ -блоатора виявилися протилежними за напрямком. У той же час, враховуючи існуючі відомості про відмінності впливів активації рецепторів згаданих підтипів [10], можна було б чекати, що результати таких аплікацій виявлять певну подібність.

Вірогідно, слід зупинитися ще на одному спостереженні, зробленому в перебігу описаних вище та аналогічних наших експериментів. Мікроіонофоретичні аплікації агоніста та антагоніста адренорецепторів, а також аналогічні аплікації норадреналіну як такого [2] могли призводити до помітних змін затримки інтегральної відповіді – оперантної моторної реакції – щодо моменту пред'явлення ІС. Така ситуація виглядає до певної міри дивною, оскільки розрахунковий радіус ефективного фармакологічного впливу в умовах наших експериментів має не перевищувати 100 мкм [13]. Отже, кількість кортикальних нейронів, підданих такому впливу, повинна бути порівняно невеликою; вона має складати незначну частину кортикального нейронного пулу, задіяного в запуск згаданого моторного феномену. Можна припустити, що наявність розга-

лужених колатералей ГАМК-ергічних інтернейронів зумовлює розповсюдження локального впливу аплікації на більші ділянки кори; це, в свою чергу, порушує network resetting та здатне розбалансувати діяльність тригерного механізму, котрий забезпечує запуск руху. Зрозуміло, що для з'ясування відповідних питань необхідні подальші спеціальні дослідження з використанням інших агентів та, можливо, інших методичних підходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Г. Уолтер, *Живой мозг*. Мир, Москва (1966).
2. С. М. Мамонтов, Б. І. Бусель, “Вплив модуляції ГАМК- та норадренергічної передачі на імпульсну активність нейронів моторної кори kota, пов’язану з виконанням оперантного рефлексу на дії двох подразників”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **39**, № 1, 62-68 (2007).
3. Б. І. Бусель, С. М. Мамонтов, “Гальмівні реакції нейронів моторної кори головного мозку кішки під час комплексного запуску умовного рухового рефлексу”, *Фізіол. журн.*, **52**, № 3, 70-77 (2006).
4. J. I. Tecce, “Attention and evoked potentials in man,” in: *Attention: Contemporary Theory and Analysis*, D. I. Mostofsky (ed.), Appleton-Century-Crofts, New York (1966), pp. 331-365.
5. L. Gilden, Jr. Vaugham, and D. Costal, “Summated human EEG potentials with voluntary movement,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **20**, No. 14, 697-717 (1966).
6. Q. Gu, “Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity,” *Neuroscience*, **111**, No. 4, 815-835 (2002).
7. S. Bouret and S. J. Sara, “Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function,” *TRENDS Neurosci.*, **28**, No. 11 574-582 (2005).
8. Б. И. Котляр, В. И. Майоров, Е. И. Савченко, “Модели обучения, основанные на пластических свойствах “реакции на опору” у кошек”, *Журн. высш. нерв. деятельности*, **25**, № 5, 967-973 (1975).
9. П. В. Авдонин, В. А. Ткачук, *Рецепторы и внутриклеточный кальций*, Наука, Москва (1994).
10. C. W. Berridge and B. D. Waterhouse “The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent,” *Brain Res. Rev.*, **42**, 33-84 (2003).
11. D. Bai, G. Zhu, P. Pennefather, et al., “Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma-aminobutyric acid (A) receptors in hippocampal neurons,” *Med. Pharmacol.*, **59**, No. 4, 814-824 (2001).
12. А. В. Семьянов, “ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного действия”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **34**, № 1, 82-92 (2002).
13. А. А. Александров, *Метод микроэлектрофореза в физиологии*, Наука, Ленинград (1983).