

612.82  
X 190



5

М. В. ХАНБАБЯН

НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ  
МОЗГА



812 22  
X 130

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО КОМПЛЕКСНЫМ ПРОБЛЕМАМ  
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ  
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

М. В. ХАНБАБЯН

# НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА



ЛЕНИНГРАД  
«НАУКА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
1981

Норадренергические механизмы мозга. Хабибаби М. В. — М.: Наука, 1981. — 124 с.

В монографии приведены данные морфологических, нейрохимических и электрофизиологических исследований проекций норадренергической системы, норадренергических синаптических процессов. Обсуждаются литературные сведения и результаты исследований автора относительно роли норадренергической системы мозга в регуляции электрической активности, процессов обучения, памяти, сна и судорожной реактивности организма. Рассмотрено онто- и филогенетическое развитие норадренергической системы. Излагаются результаты цитохимического и биохимического изучения влияния этой системы на обмен белков и РНК в мозгу. Лит. — 580 назв., табл. — 12, ил. — 14.

Ответственный редактор  
член-кор. АН СССР А. И. КАРАМЯН

X 60300-561 539-81 2007020000  
055(02)-81

© Издательство «Наука», 1981 г.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Не будет преувеличением сказать, что одним из наиболее важных достижений нейробиологии последних лет, точнее, двух десятилетий, является открытие моноаминергических систем мозга. Применение новых гистохимических флюоресцентных методов выявления отдельных моноаминов позволило обнаружить в мозгу скопления нейронов, содержащих норадреналин, дофамин и серотонин, и проследить их проекции в различные отделы ц. н. с. Особенно примечателен тот факт, что нейроны, в частности те, которые содержат норадреналин и располагаются в основном в стволе мозга (*locus coeruleus*), прямо (моносинаптически) иннервируют большинство структур головного и спинного мозга. Такая организация системы уже сама по себе указывает на важную регуляторную или модуляторную функцию, которую она выполняет.

Несмотря на то что в последние годы появилось значительное число работ, посвященных исследованию моноаминергических механизмов, чувствуется необходимость в систематизации полученных данных, в частности касающихся роли норадренергической системы в некоторых функциях мозга.

Исследователями отмечено значительное сходство в морфофизиологических и биохимических особенностях симпатической нервной системы и норадренергической системы мозга. Вероятно, между указанными системами существует тесная взаимосвязь, хотя пока нет данных, прямо указывающих на это. Можно полагать, что в свете достижений по исследованию норадренергической системы положение Л. А. Орбели о взаимовлиянии ц. н. с. и симпатической нервной системы находит новое объяснение. В настоящее время известно, что норадренергическая система мозга играет значительную роль в механизмах сна, в частности его парадоксальной фазы, в процессах обучения. Адренергическая система мозга участвует в компенсаторных процессах, в процессах морфофункциональной пластичности.

Несмотря на значительно возросшее за последнее время количество исследований этой системы, большинство кардинальных вопросов, касающихся функционального назначения центральных норадренергических проекций млекопитающих, остается невыясненным.

В монографии М. В. Ханбабяна рассматриваются литературные данные, а также результаты исследований автора по ряду вопросов, касающихся роли центральных норадренергических механизмов в регуляции некоторых функций ц. н. с. Заслуживают внимания данные электрофизиологических исследований, дополняющие результаты морфологических и биохимических экспериментов норадренергических проекций мозга. Обнаружено гипногенное действие стимуляции норадренергической системы у кроликов. Норадренергические механизмы оказались причастными к выработке и сохранению эмоционально-отрицательных навыков.

Подробный анализ данных по онто- и филогенезу норадренергической системы мозга позволил прийти к заключению, что центральные адренергические структуры возникают у амфибий и рептилий, но адренергическая система мозга достигает наивысшего развития у млекопитающих, у которых она выполняет важную регуляторную роль.

Весьма примечательным в монографии является то, что наряду с исследованием функциональных проявлений регуляторной (адаптивной) роли этой системы автором представлен оригинальный экспериментальный материал относительно регуляции центральными норадренергическими нейронами метаболизма нейронов головного мозга. В частности, показано, что норадренергические воздействия оказывают значительное влияние на обмен РНК и белков в постсинаптических нейронах. Описанные изменения метаболизма нейронов мозга рассматриваются автором как результат транссинаптического, трофического влияния норадренергической системы. Следует отметить интересный подход автора при исследовании этого вопроса. Моносинаптические связи с нейронами различных областей мозга, образуемые норадренергическими окончаниями, позволяют использовать эту систему как модель для изучения транссинаптической адренергической регуляции метаболизма в центральных нейронах млекопитающих.

Монография М. В. Ханбабяна является одним из первых систематических исследований адапционно-трофической функции центральных норадренергических механизмов. Следует отметить широкое и умелое использование автором наряду с нейрофизиологическими данными также сведений по нейрохимическим, нейроморфологическим и нейрофармакологическим исследованиям, что несомненно поможет лучшему пониманию рассматриваемых процессов. Многие из описанного в монографии, конечно, требует еще дальнейших исследований, однако книга без сомнения привлечет большое внимание не только нейрофизиологов, нейрохимиков, но и других специалистов, работающих в области нейробиологии, она будет полезна и для специалистов по практической неврологии.

Чл.-кор. АН СССР и АрмССР А. И. Карамян

## ВВЕДЕНИЕ

В 1946 г. Эйлером [204] в симпатических нервах впервые была показана медиаторная роль норадреналина (НА). В центральной нервной системе НА был обнаружен в 1954 г. Вогт [556]. Это позволило предположить, что НА может играть роль передатчика и в центральных синапсах.

В начале 60-х годов группой шведских ученых с помощью гистохимического флуоресцентного метода было показано наличие в мозге нейронов, содержащих НА и другие моноамины [160]. Аксоны норадренергических нейронов, расположенных в стволовых структурах, моносинаптически достигали многих областей головного и спинного мозга, образуя характерные окончания с варикозными расширениями, содержащими большие количества НА [186, 230, 546]. Стимуляция и разрушение этих стволовых структур и их проекций вели к изменениям содержания НА в различных отделах мозга. Хотя за последние годы получено много данных, подтверждающих медиаторную роль НА в центральной нервной системе, однако изучение функционального значения норадренергической системы мозга по существу находится еще в начальной стадии.

В настоящее время полагается, что норадренергические структуры принимают участие в осуществлении регуляции вегетативных функций организма, в механизмах стресса, поведенческих реакциях. Сравнительная немногочисленность исследований и ряд спорных положений относительно роли норадренергической системы в некоторых функциях мозга указывают на необходимость дальнейших всесторонних и интенсивных исследований этой, вероятно, весьма важной для центральной нервной системы млекопитающих медиаторной системы.

В данной монографии сделана попытка обобщить данные литературы, а также результаты наших исследований по физиологическому и нейрохимическому изучению роли норадренергической системы в таких функциях мозга, как обучение и память, сон. Проанализированы также исследования по регуляции норадренергической системой электрической активности мозга, электросудорожной активности, по онто- и филогенезу этой системы.

Особое место в книге уделено исследованию влияния порадренергических сигналов на обмен РНК и белков, играющих важную роль в механизмах вышеуказанных функций мозга. Порадренергическую моносинаптическую систему мы использовали как модель для исследования трансинаптической регуляции биосинтеза в головном мозгу.

Отмечено большое сходство между порадренергической системой мозга и симпатической нервной системой. Это сходство наблюдается в морфологическом строении и биохимических процессах, протекающих в обоих видах нейронов (обмен катехоламинами), и в физиологических эффектах, наступающих при их стимуляции (гиперполяризация нейрональных мембран с подавлением разрядов, сосудистые эффекты). Имеется предположение и о том, что порадренергическая система мозга является «головным ганглием симпатической нервной системы» [110]. Пока нет достаточных данных, указывающих на непосредственную связь и идентичность этих систем, однако, исходя из вышеприведенного, мы сочли возможным рассматривать процессы регуляции порадренергической системой метаболизма в нейронах и функциональных проявлений адаптивного поведения в свете учения Л. А. Орбели об адапционно-трофической роли симпатической нервной системы [67].

Рассмотрение наряду с морфологическими и физиологическими также и данных нейрохимических исследований, по-видимому, позволит всесторонне оценить и лучше понять известные механизмы, с помощью которых порадренергическая система участвует в процессах структурно-химической и функциональной организации мозга.

## Глава I

### НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЕКЦИИ МОЗГА

После того как с помощью гистохимического флюоресцентного метода Фалька—Хилларпа было показано существование в головном мозгу крысы нейронов, содержащих моноамины, и в частности норадреналин [184], началось интенсивное изучение как механизмов синтеза, хранения и высвобождения норадреналина (НА) этими нейронами, так и исследование проекций аксонов указанных нейронов в различные отделы мозга. Ввиду того что в ряде работ последних лет [16, 110, 546] приведены подробные сведения о морфологических связях норадренергической системы, мы лишь вкратце остановимся на них.

#### Морфологические и биохимические исследования восходящих норадренергических проекций мозга

Большинство моноаминосодержащих нейронов располагается в продолговатом мозгу, мосту и среднем мозгу [230].

Восходящие норадренергические пути подразделяются на дорсальный и вентральный пучки. Дорсальный пучок берет начало в голубом пятне — locus coeruleus [320, 546]. Аксоны нейронов голубого пятна (ГП), образующие этот пучок, идут ипсилатерально в составе медиального переднемозгового пучка и иннервируют кору больших полушарий, гиппокамп, мозжечок и некоторые структуры ствола мозга.

Вентральный норадренергический пучок берет начало от тел нейронов, расположенных в латеральном ретикулярном ядре продолговатого мозга, а также нескольких скоплений нейронов, находящихся в ретикулярной формации вентрально от верхних ножек мозжечка, групп клеток на уровне верхней оливы, в области рубро-спинального тракта, солитарного тракта и комиссурального ядра. Аксоны нейронов, расположенных в указанных структурах, образуют пучок, который через вентральную часть покрышки достигает медиального переднемозгового пучка. Вентральный восходящий норадренергический пучок иннервирует ряд образований продолговатого мозга, моста и среднего мозга, лимбической системы, гипоталамуса и таламических ядер [228, 230, 414].





Рис. 1. Расположение голубого пятна в стволе мозга крысы (АР — 7.5).

ГП — голубое пятно, ЯТН — ядро тройничного нерва, ВММ — верхние ножки мозжечка, МП — медиальная петля.

В сером веществе, окружающем силвиев водопровод, также обнаружены норадренергические нейроны, аксоны которых восходят в гипоталамус и некоторые другие структуры [352, 354, 513]. Имеются предположения о наличии и других источников и путей восходящих норадренергических волокон, но они пока мало обоснованны. Все вышеуказанные норадренергические проекции в различные структуры мозга — моносинаптические. Поскольку большинство вопросов, разбираемых в настоящей монографии, касается функций, обусловленных в основном дорсальной восходящей норадренергической системой, то мы здесь остановимся подробнее на структурно-функциональной организации этой системы.

ГП впервые было четко отграничено гистоморфологически Расселом [473]. Оно расположено в латеральной части дна IV желудочка между центральным серым веществом моста и мезенцефалическим ядром тройничного нерва снаружи (рис. 1). Вентрально ГП граничит с ретикулярной формацией моста. ГП подразделяется на основную дорсальную и небольшую вентральную части, которые соответственно содержат небольшие мультиполярные клетки ретикулярного типа. Большинство синапсов в ГП аксо-соматические.

Длинные, тонкие и немиелинизированные аксоны клеток ГП, отдавая коллатерали на значительном расстоянии от тела клетки, достигают различных мозговых структур [522]. Многие из аксонов ГП дают бифуркации. В продолговатом мозгу аксоны клеток ГП окапчиваются в ядре солитарного тракта и комиссуральном ядре [363], они отдают ветки моторному ядру блуждающего нерва [381]. ГП устанавливает перекрещивающиеся связи с ораль-

ными и каудальными ядрами моста, с инсиплатеральной и контра-латеральной нижней оливой, с ГП другой стороны [313, 476]. От дорсальной и каудальной частей ГП волокна через нижние ножки входят в мозжечок и билатерально оканчиваются в коре мозжечка, а от ростральной части ядра волокна проходят в мозжечок через верхнюю его ножку [167]. Относительно способа окончания этих волокон на элементах коры мозжечка имеются противоречивые данные [147, 436]. Пучок волокон от вентральной части ГП оканчивается в медиальном гипоталамусе, а дорсальная часть волокон этого пучка иннервирует кору больших полушарий [354, 414, 523, 546], гиппокамп и зубчатую извилину [540].

У крыс аксоны нейронов ГП оканчиваются в среднемозговых ядрах шва, центральном сером веществе и покрышке [363, 468]. В таламусе ГП иннервирует некоторые ядра средней линии, в частности паравентрикулярное ядро, а также латеральное и медиальное коленчатые тела [313, 354]. Окончания от ГП обнаружены в пара-, перивентрикулярных и дорсомедиальном ядрах гипоталамуса, а у кошек — еще в латеральном гипоталамусе и преоптической области [414].

Проекции от ГП приходят в обонятельную луковицу, перегородку и амигдалу [354, 436, 487]. Практически все области коры мозга крысы снабжаются волокнами из ГП [118, 224, 228, 468], которые образуют в основном аксо-дендритные синапсы [436]. Однако у кошек окончания аксонов ГП обнаруживаются только в прореальной извилине и затылочной области коры мозга [340, 355]. Норадренергические волокна иннервируют гиппокамп, зубчатую извилину, цингулярную и грушевидную кору [313, 436]. Подавляющее большинство (90%) клеток ГП крысы, а также других животных содержит НА. Однако имеются сведения о том, что у кролика и коровы в ГП больше дофаминергических нейронов [237]. В ГП, кроме дофаминергических, в небольшом числе обнаружены также серотонинергические нейроны. Здесь обнаружены ферменты, участвующие в синтезе НА, — тирозин-гидроксилаза и допамин-гидроксилаза [110, 442].

Биохимические количественные определения содержания НА явились одним из основных методов, позволивших уточнить топографию его распределения в головном мозгу. У крыс наибольшее содержание НА было найдено в гипоталамусе (дорсомедиальное, паравентрикулярное и перивентрикулярное ядра). Содержание НА в гипоталамусе от 3 до 20 раз выше, чем в коре больших полушарий. Большое количество НА содержится и в срединном возвышении гипоталамуса [183, 475]. Высокие концентрации НА обнаруживались в некоторых среднемозговых ядрах, в частности в клиновидном ядре, вентральной части центрального серого вещества, дорсальной части ядра шва [475], а также в ядрах моста и продолговатого мозга (в области ядра солитарного тракта и в комиссуральном ядре) — [554].

Согласно другим данным, наибольшая концентрация НА обнаруживалась в черной субстанции, меньше НА содержалось в бледном шаре [151]. НА обнаружен и в энцифизе [66]. В мозгу людей наивысшая концентрация НА найдена в параингральном-парабрахмальном ядрах, ГП и интерпедункулярном ядре [209]. Радионуклидным методом показано, что скорость обновления НА наиболее высокая в мосту—продолговатом мозгу, а самая низкая в конечном мозгу [507].

Для исследования проекций норадренергической системы мозга в последние годы в ряде нейрхимических работ производилось выключение норадренергической системы электролитическим разрушением ГП или при помощи введения 6-оксидофамина, который, как было показано в гистоморфологических исследованиях, вызывает избирательную дегенерацию окончаний симпатических нервов. Предполагают, что 6-оксидофамин (6-ОНДА) ведет себя как ложный медиатор, связывающийся с мембраной пресинаптического окончания [484, 535]. Содержащие НА после введения 6-ОНДА во многих областях мозга значительно падали. Например, содержание НА и тирозингидроксилазы при этом в коре мозга падало более чем на 90% ([287].

Насколько сложны и разнонаправленны сдвиги в содержании катехоламинов после разрушения норадренергических проекций, показывает динамика изменений содержаний НА и дофамина после разрушения ГП [570]. На третий день после разрушения НА уменьшался на 31% во всех областях мозга, кроме гипоталамуса, где наблюдалось даже увеличение на 10%. На седьмой день НА в переднем и заднем мозгу увеличивался на 27%, а в мозжечке и гипоталамусе уменьшался на 20—40%. На 21-й день НА уменьшался во всех частях мозга на 32%, на 84-й количество НА снижалось в продолговатом мозгу, мозжечке и гипоталамусе на 50%, а в переднем и заднем мозгу возвращалось к норме. Количество дофамина также претерпевало значительные изменения в указанные сроки. Разрушение ГП нарушало нормальные количественные отношения между НА и дофамином. Разрушение ГП у крыс вело к снижению содержания НА [319] и его метаболитов — 4-окси-3-метоксифенилгликоля [118] — в коре мозга, ипсилатеральной разрушению. Падение уровня НА наблюдалось почти во всех областях нео- и палеокортекса: затылочной, теменной, энториальной, цингулярной коре, гиппокампе [313].

Дорсомедиальные ядра гипоталамуса получали норадренергическую иннервацию от вентрального норадренергического пучка и медиального переднемозгового пучка [423]. После разрушения ГП содержание НА сильно понижалось в ипсилатеральных пара- и перивентрикулярных ядрах гипоталамуса [313, 319]. Максимальное снижение содержания НА в таламусе наблюдалось в вентральном и передневентральном ядрах таламуса, передней доле мозжечка [313, 319]. В этих структурах уменьшение НА наблюдалось только при ипсилатеральных разрушениях ГП. Билатераль-

Т а б л и ц а 1

Влияние стимуляции ГП на содержание НА в мозгу

Вид наркоза	Эффект стимуляции ГП	Параметр стимуляции			Литературный источник
		частота, Гц	длительность, мин	интенсивность	
Уретан	Увеличение содержания $H^3$ -НА	5—20	2—8	4В	[532]
Галотан	Усиление обмена НА	2—20	45	0.1 мА	[559]
Хлоралгидрат	Уменьшение содержания НА	25	7.5—15	0.5 мА	[320]
То же	То же	25	5	0.2 мА	[556]

Примечание. Во всех указанных случаях изменение содержания НА было выражено на ипсилатеральной стимуляции ГП стороне.

ную иннервацию от ГП получают внутренние коленчатые тела, нижнее двухолмие и задняя половина коры мозжечка [313, 319]. Определяя активность дофамин- $\beta$ -гидроксилазы — маркера норадренергических нейронов — после одностороннего разрушения ГП, обнаружили только ипсилатеральное (за исключением таламуса) снижение активности указанного фермента, наиболее выраженное (на 70—80%) в обонятельной луковице, лобной зоне коры мозга и гиппокампе [468].

Длительная электрическая стимуляция ГП приводила к снижению содержания НА почти исключительно в ипсилатеральной области коры мозга [321, 566]. Уолтер и Экклестон [559] при длительной электрической стимуляции ГП (до 45 мин) наблюдали значительное накопление продукта обмена 4-окси-3-метоксифенилгликоля на ипсилатеральной стороне и даже предлагали использовать контралатеральное полушарие в качестве контроля (табл. 1).

Таким образом, показано наличие норадренергических проекций, возникающих в ГП во многих структурах всех отделов мозга. Подавляющее большинство структур иннервируется только ипсилатерально. Норадренергическая иннервация не была обнаружена в ипсилатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга, черной субстанции, хвостатом ядре, некоторых ядрах таламуса и гипоталамуса.

### Электрофизиологическое изучение проекций голубого пятна на кору больших полушарий и мозжечок

Вышеприведенные гистоморфологические и биохимические исследования норадренергических проекций дают представление о топографии, выраженности указанных проекций в структурах мозга приблизительно, без их детализации. Крайне скудны исследования

функциональных особенностей этих проекций. К настоящему времени является дискутабельным также вопрос о наличии контралатеральных проекций в кору больших полушарий. Для изучения этих вопросов наиболее адекватными являются электрофизиологические исследования. Несмотря на то что имеется ряд электрофизиологических работ, они посвящены в основном изучению эффектов влияния ГП и порадренических проекций на электрическую, в основном нейрональную, активность различных мозговых структур (см. гл. II).

Мы исследовали [96, 97] распределение вызванных ответов на стимуляцию ГП в коре больших полушарий и мозжечке — преимущественно в его задней доле, а также изучили некоторые функциональные особенности этих проекций.

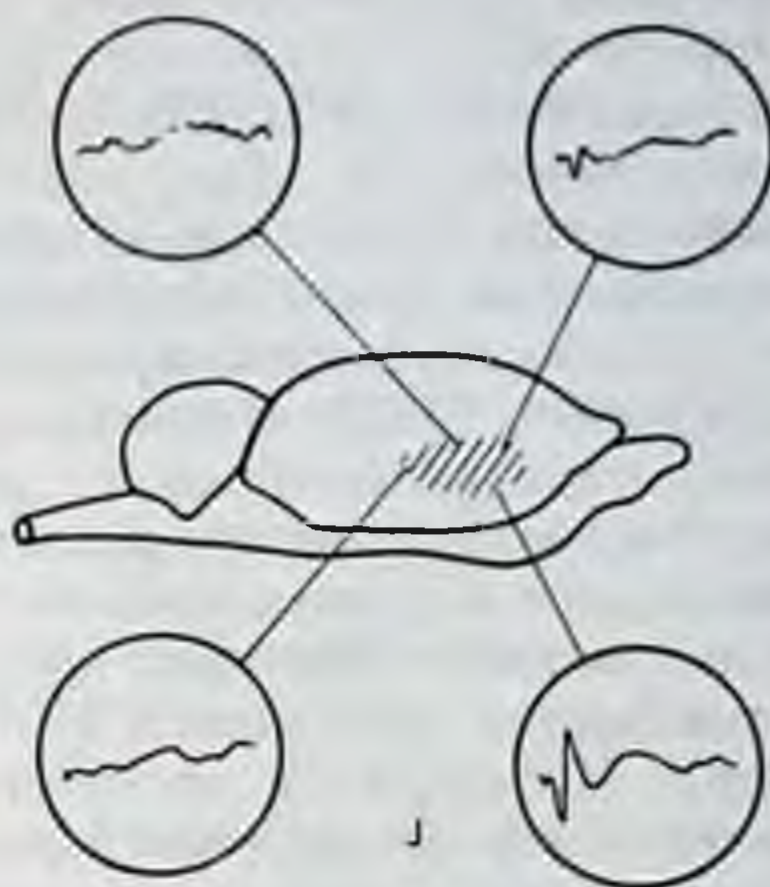
**Проекция ГП на кору мозжечка.** В ответ на раздражение ГП в задней части червя и полушариях мозжечка регистрировались вызванные потенциалы и фокальные ответы. Конфигурация ответов несколько отличалась в различных областях коры мозжечка, но четких закономерностей в этом не было обнаружено. Не выявлено существенных различий и в скрытых периодах ответов в зависимости от места отведения. Ответы мозжечка на стимуляцию ГП представляют собой многофазные колебания с хорошо выраженным положительным отклонением и небольшой отрицательной волной. Перед началом большой положительной волны регистрировались небольшие положительные колебания со скрытым периодом 9—13 мс. Вызванные ответы коры мозжечка на возбуждение порадренических афферентов характеризовались медленным течением. Оптимальная частота воспроизведения ответов на раздражение порадренических афферентов равнялась 0.3 имп./с. Во всех исследованных точках коры мозжечка полное подавление ответов на раздражение ГП наступало уже при частоте 5 имп./с. Не получено каких-либо определенных различий в ответах на раздражение пспс- или контралатерального ГП.

При послонной регистрации фокальных ответов на раздражение ГП наблюдалось изменение их формы и фазности. Амплитуда основной положительной волны сначала возрастала (300—350 мкВ), затем с глубины 400 мкВ уменьшалась, и происходила его реверсия. Отрицательный компонент ответа на глубине 100—250 мкВ уменьшался и исчезал. Реверсия отрицательной компоненты происходила на глубине 700—800 мкВ.

**Проекция ГП на кору больших полушарий.** При стимуляции ГП вызванные ответы регистрировались почти по всей наружной поверхности коры. Выявлен фокус максимальной активности в нижне-передне-височной области, где ответы имели наибольшую амплитуду и наименьшие скрытые периоды (рис. 2). Скрытые периоды ответов в фокусе максимальной активности пспс-латеральной коры равнялись 13—17 мс. Вне фокуса максимальной активности вызванные ответы имели большие скрытые периоды, амплитуда была меньше. Регистрация ответов

Рис. 2. Вызванные потенциалы (фокус максимальной активности) коры больших полушарий при стимуляции ГП у крыс.

Калибровка: 100 мкВ, 1 мс.



из контралатеральной стороны показала, во-первых, наличие четких ответов примерно в тех же областях контралатеральной коры. Во-вторых, весьма неожиданно выявился факт наличия более коротких по сравнению с ипсилатеральными ответами скрытых периодов вызванных ответов [78, 97], причем наблюдалась разница

в латентных периодах ответов в зависимости от области стимуляции ГП. При раздражении латеральной области ГП контралатеральные ответы имели более короткие скрытые периоды (8—12 мс), чем ипсилатеральные (13—17 мс), тогда как при стимуляции медиальной части ГП картина была обратной: ипсилатеральные проекции были выражены лучше и имели более короткие скрытые периоды. Эти ответы были устойчивы при ритмической стимуляции до 10—15 пмп./с. Послойная регистрация фокальных ответов показала уменьшение амплитуды начальной положительной волны и увеличение отрицательного компонента по мере погружения в кору. На глубине 600 мкм происходила полная реверсия ответа. Скорость распространения импульсов от ГП по норадренергическим волокнам, по нашим расчетам, находится в пределах от 0.4 до 2 м/с. Контрольные эксперименты со стимуляцией соседних с ГП структур и сравнением ответов, возникающих при этом с ответами на раздражение ГП, показали, что ответы коры мозга (ипси- и контра-) и мозжечка не обусловлены распространением тока на эти структуры.

Таким образом, эксперименты показали наличие определенной максимальной локализации (фокуса максимальной активности) в передней части нижне-височной области коры мозга при раздражении ГП и отсутствие определенной локализации в задней доле мозжечка. Кроме ипсилатеральной, обнаружены контралатеральные проекции в кору мозга. В мозжечке ГП представлено билатерально.

Из вышесказанного литературных данных следует, что проекции ГП в кору мозга, согласно нейрохимическим и морфологическим данным, почти исключительно ипсилатеральные. Незначительное снижение содержания НА в контралатеральной коре после короткой и значительное снижение после длительной (в течение 1 ч) стимуляции Корфом и соавт. [320] приписывается ре-

зультату распространения тока от стимулирующего электрода. Однако имеются данные, подтверждающие возможность контралатеральной связи ГП с корой мозга. После ипсилатерального разрушения ГП обнаружена дегенерация в контралатеральной коре мозга [192]. Кроме того, найдено, что стимуляция медио-вентральной части переднего полюса ГП вызывает выделение НА не только на ипсилатеральной, но и на контралатеральной стороне мозга [532]. Выявлено, что аксонные коллатерали дорсального норадренергического пучка пересекают среднюю линию и идут в восходящем направлении в составе контралатерального медиального переднемозгового пучка [239]. Что касается локализации ответов в коре крыс (фокус максимальной активности), то она совпадает с показанной [461] проекцией ГП в префронтальную кору. Несмотря на расхождение наших данных с указанной работой в отношении связей различных частей ГП с ипси- и контралатеральной корой, в основном, в наличии контралатеральных проекций, они согласуются друг с другом.

Пока не ясно, почему контралатеральные проекции ГП имеют более короткие скрытые периоды. Если они обусловлены связями между ГП обеих сторон, то латенция контралатерального ответа могла быть длиннее. Можно допустить, что происходит распространение электрического тока на ядро тройничного нерва, поскольку контралатеральные проекции дают латеральные области ГП, соседствующие с этим ядром. Однако ответы, вызванные раздражением последнего, значительно отличались по всем параметрам от потенциалов, возникающих при стимуляции ГП.

Из приведенных в этой главе данных видно, что большинство структур мозга получает норадренергическую иннервацию.

## Глава II

### ПОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Сведения относительно адренергического нейрона и преимущественно пресинаптических механизмов синаптической передачи приведены в ряде обзоров [185, 253] и монографий [25, 162]. Здесь значительное место отведено также постсинаптическим процессам.

#### Адренергический нейрон и пресинаптические процессы

Адренергические нейроны центральной нервной системы содержат сравнительно большое количество НА, который распределен неравномерно в теле и отростках нейрона. Содержание НА в аксонных терминалях в сотни раз выше, чем в теле клетки [356].

Терминальные участки аксонов имеют регулярные варикозные утолщения (варикоциты), в которых содержится большое количество синаптических пузырьков (везикул), называемых также гранулами (рис. 3). В этих гранулах накапливается, хранится НА или другие амины. Везикулы служат также для активного транспорта медиаторов [256]. Гранулы с НА или другими транмиттерами образуются, по всей вероятности, в теле клетки. На это указывает тот факт, что восстановление содержания в везикулах НА после его истощения резерпином начинается с тела клетки [185]. Из клетки гранулы переносятся аксоплазматическим током с помощью нейротубул, органелл, расположенных внутри аксонов параллельно их оси, в варикозные расширения аксональных окончаний, где накапливается большое количество медиатора. Последний, выделяясь при возбуждении клетки в синаптическую щель, оказывает свое влияние на рецепторы постсинаптического нейрона [204].

НА, как и другие моноамины, находится в нейронах в свободном и связанном состоянии. Связанный НА в основном содержится в везикулах, свободный — в аксоплазме. Последний складывается из обратно захваченного (поглощенного) НА и поступившего из клетки по аксональному току [206].

Содержание НА в пресинаптических окончаниях, как полагают [278], поддерживается главным образом за счет обратного поглощения, захвата (re uptake), высвобожденного медиатора благодаря работе мембранного насоса.

Синтез НА, по-видимому, происходит главным образом в теле нервной клетки, где обнаружен фермент дофамин- $\beta$ -оксидаза. Он начинается с захвата исходного вещества аминокислоты тирозина в варикоциты. В аксоплазме нейронов имеются ферменты тирозингидроксилаза и ДОФА-декарбоксилаза, а в везикулах





Рис. 3. Норadrenergический нейрон.

1 — тело клетки, 2 — аксон, 3 — нервные окончания с варикозными расширениями, 4 — варикоциты с везикулами. Показаны четкообразные варикозные расширения на окончаниях аксона с везикулами, содержащими нор-адrenalин [185].

центрация НА и дофамина тормозит активность тирозингидроксилазы [128].

В настоящее время большинство исследователей считают, что высвобождение НА и других катехоламинов в синаптическую щель осуществляется при помощи экзоцитоза, когда везикула на месте контакта с мембраной пресинаптического окончания образует отверстие и выбрасывает свое содержимое в синаптическую щель [256, 506]. Имеются доказательства существования в нервных терминалях двух пулов НА: лабильного легко высвобождаемого малого пула и большого стабильного пула. Лабильный пул легко высвобождается после высокочастотной стимуляции или введения тирамина [178]. Полагают, что в больших везикулах локализован малый, легко высвобождаемый пул медиатора, а стабильный пул НА находится в популяции малых пузырьков. Нервный импульс ведет к квантовому высвобождению НА не только из везикул, но и из точек выделения на мембране нервной терминали. Противники везикулярной гипотезы [369] считают, что предположение о выделении медиаторов через мембранные каналы более плодотворно. По их мнению, везикулы могут служить лишь резервуарами для хранения запасов медиатора.

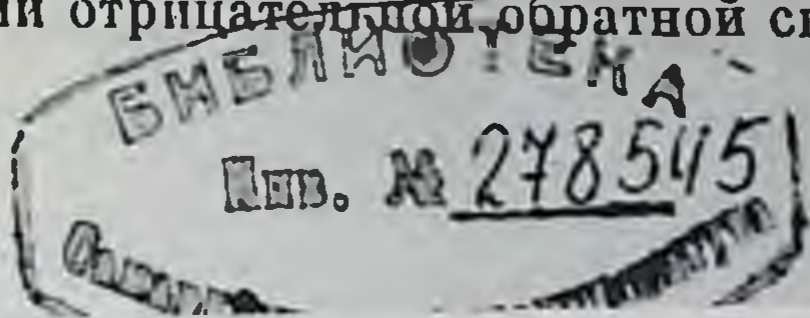
Существует предположение, что в основе прекращения действия синаптического передатчика могут лежать разные процессы: ферментная инактивация выделившегося передатчика, диффузия из области синапса и поглощение медиатора околосинаптическими структурами. К первой группе относятся ацетилхолин, гистамин, АТФ, пептиды. Дофамин, серотонин, глицин, ГАМК, пролин инактивируются путем поглощения (захвата), а НА занимает промежуточное положение [297]. Имеются противоречивые мнения относительно превалирования первого или второго процессов в механизмах инактивации выделившегося НА. Одни считают, что окончание действия НА главным образом зависит от обратного

захвата НА (на 70—80%) пресинаптическими нервными терминалями. Митохондриальная моноаминоксидаза (МАО) инактивирует внутринейрональный НА, а катехол-о-метилтрансфераза инактивирует часть НА, выделившегося в синаптическую щель. С другой стороны, имеется предположение и о том, что обратный захват НА не играет доминирующей роли во время высокочастотной стимуляции пресинаптических окончаний.

В механизмах выхода НА из пресинаптических окончаний большую роль играют ионы кальция [145, 446]. В то же время отмечена зависимость поглощения НА синапсосомами от концентрации  $Na^+$ . Снижение концентрации  $Na^+$  сопровождалось уменьшением транспорта НА в синапсосомы [360, 198]. Кальций вызывает мобилизацию запасов НА путем вхождения в пресинаптические окончания адренергических нервов. Этот НА выделяется из клетки  $Na$ -зависимым транспортным механизмом [143]. Выделение медиатора обеспечивается также  $Ca$ -зависимой сократительной реакцией актина, связанного с сократительными белками везикул [443]. Изменение концентрации катехоламинов в синапсах оказывает модулирующее влияние на высвобождение и синтез НА и других катехоламинов. На эти пресинаптические процессы выделения может оказывать регулярное воздействие ацетилхолин и другие медиаторы, влияющие на обмен тирозина [245]. Имеются данные о пресинаптических дофаминовых рецепторах, активация которых дофамином угнетает высвобождение НА [333]. Некоторые метаболиты (норметанефрин) могут действовать на выделение или синтез НА. Количество НА, выделяемого симпатическими [334] нейронами, как полагает Гертинг [263], контролируется рядом рецепторов, расположенных на пресинаптических окончаниях симпатического нейрона, в числе которых находятся тормозящие и облегчающие рецепторы для НА, других медиаторов и локальных гормонов. Выброс НА при стимуляции симпатического нерва регулируется также простагландинами, брадикинином.

Регуляция высвобождения НА из адренергических нервных окончаний при их разрушении может осуществляться также благодаря обратным связям. Высокие концентрации выделившегося НА возбуждают пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы, что угнетает последующее выделение НА. На этот механизм указывает усиление высвобождения НА при блокаде  $\alpha$ -адренорецепторов. Роль такого механизма отрицательной обратной связи возрастает в синапсах с меньшей шириной синаптической щели.

Существует также положительная обратная связь, которая включается главным образом при низких частотах импульсов в нерве. При этом низкие концентрации НА действуют на пресинаптические  $\beta$ -адренорецепторы, что ведет к активации аденилатциклазы с последующим повышением содержания цАМФ в адренергических окончаниях [333]. Эти авторы отрицают роль простагландинов в регуляции отрицательной обратной связи. Однако



другие данные показывают, что и простагландины вмешиваются в процессы выделения НА [373]. Показано, что простагландины  $E_1$  и  $E_2$  влияют на процесс высвобождения НА из синаптических окончаний путем пресинаптического торможения его выделения [431].

Что касается роли цАМФ в регуляции пресинаптических порадренергических механизмов, то имеются данные, не подтверждающие ее участия в указанных процессах. Беллероче и соавт. [135] показали, что концентрация цАМФ не изменялась в синаптических мозгах при электростимуляции, действии НА,  $K^+$  и теофиллина.

Биосинтез и выделение норадреналина регулируется также со стороны гормонов гипофиза и надпочечников [128, 206]. На пресинаптические процессы оказывают влияние и анестетики. Барбитураты и хлоралоза удлиняли пресинаптическое торможение и продолжительность действия передатчика, уменьшая скорость его энзиматического разрушения [200]. Хлоралгидрат, эфир и уретан ослабляли пресинаптическое торможение, воздействуя, вероятно, на интернейроны [485]. Однако хлоралгидрат и уретан имеют в общем одинаковый механизм действия на высвобождение НА. Эффекты стимуляции ГП различаются в зависимости от примененного анестетика (табл. 1): под хлоралгидратным наркозом длительная стимуляция ГП вела к уменьшению содержания НА в мозгу, а под уретановым наркозом, наоборот, наблюдалось усиление выделения НА из пресинаптических окончаний. Механизмы таких противоположных изменений остаются неясными.

Имеются сведения о способности адренергических нейронов накапливать в пресинаптических образованиях и высвобождать при стимуляции более одного медиаторного вещества, например НА, серотонина и октопамина. В симпатических волокнах, иннервирующих эпифиз, содержится не только НА, но и серотонин. Ультраструктурный анализ указывает, что НА и серотонин могут накапливаться даже внутри одной гранулярной везикулы [291].

В настоящее время имеется целый арсенал фармакологических средств, позволяющих вмешиваться в адренергические процессы. Кроме указанных (табл. 2) агонистов и антагонистов адренорецепторов, для исследования адренергических механизмов применяются различные вещества, увеличивающие или уменьшающие содержание НА в мозговых структурах. Уменьшение уровня НА и других катехоламинов наблюдается при применении веществ, влияющих на их синтез через ингибицию соответствующих ферментов. Так,  $\alpha$ -метил-п-тирозин угнетает тирозингидроксилазу, препятствуя переходу тирозина в ДОФА;  $\alpha$ -метил ДОФА ингибирует ДОФА — декарбоксилазу; дисульфирам и его активный метаболит — диэтилдитиокарбамат угнетают дофамин- $\beta$ -гидроксилазу [50]. Резерпин уменьшает содержание НА в мозгу за счет истощения норадреналиновых депо, блокируя захват НА гранулами [160, 244].

Т а б л и ц а 2

Адренорецепторы мозга и наиболее распространенные их агонисты и антагонисты (401 с изменениями)

Тип рецептора	Агонист	Антагонист
$\alpha$	Адреналин, нор-адреналин, клонидин	Феноксимбензамин (дибензилит), пипероксан, 933F, фентоламин
$\beta$	Адреналин, изопроterenол (изопреналин, изопропил-норадреналин, изадрин)	Пропранолол (обзидан, шидерал), дихлоризопретеренол, петалид (алдерлин, пронетатол)

Увеличения содержания НА в мозгу можно достичь вводя некоторые его предшественники или с помощью ингибиторов фермента моноаминоксидазы (МАО), инактивирующего НА и другие моноамины, что ведет к их накоплению в мозгу. Фенамин стимулирует высвобождение эндогенного НА и дофамина из норадренергических нейронов. Аминазин нарушает адренергическую передачу, препятствуя поглощению НА и адреналина окончаниями адренергических нейронов, за счет угнетения механизмов, их активного транспорта, а также блокирует  $\alpha$ -адренорецепторы [126].

### Адренорецепторы

Выделяясь в синаптическую щель, НА действует на адренорецепторы, расположенные на субсинаптической мембране постсинаптического нейрона. В настоящее время полагают, что как на периферии, так и в центральной нервной системе имеется два основных типа адренорецепторов [106]:  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Их возбуждение ведет часто к противоположным эффектам [46]. Адреналин возбуждает и  $\alpha$ -, и  $\beta$ -адренорецепторы, тогда как норадреналин является агонистом  $\alpha$ -адренорецепторов (табл. 2). В различных областях мозга распределение этих рецепторов неодинаково.

После дегенерации норадренергических окончаний в мозжечке 6-оксидофамином при помощи флюоресцирующего  $\beta$ -адреноблокатора 9-аминоакридин-пропранолола обнаружена высокая плотность флюоресценции в слое клеток Пуркинью, по-видимому, за счет денервационного возрастания числа  $\beta$ -адренорецепторов в мембране тел этих клеток. У мышей особой линии с низким содержанием клеток Пуркинью наблюдалась диффузная слабая флюоресценция [121]. Авторы считают, что эти исследования являются прямым доказательством наличия  $\beta$ -адренорецепторов

в мозжечке. Снижению содержания норадреналина на 90—99% в новой коре ценоважденных крысят внутрицистернальным введением б-оксидофампа сопровождалось резким увеличением содержания б-оксидофампа в мозжечке, что указывает на норадренергическую «гипериннервацию». Плотность  $\beta$ -адренорецепторов в коре мозга значительно увеличивалась (на 50—70%), а в мозжечке наблюдалось незначительное падение их плотности [257]. С другой стороны, Кларк и соавт. [168] с помощью  $H^3$ -дигидроалпренолола не смогли найти в коре мозга морской свинки  $\beta$ -адренорецепторы.

Хроническое истощение тканевого НА б-гидроксидампном, приводящее к уменьшению занятых  $\beta$ -адренорецепторов, ведет к нарастанию числа этих рецепторов в мозгу крысы, что указывает на динамическую взаимосвязь между «оккупацией» рецепторов и их числом. В сердечной мышце хроническая блокада  $\beta$ -адренорецепторов введением больших доз пропранолола вела к 100%-му нарастанию числа  $\beta$ -адренергических рецепторов, о чем судили, определяя число мест связывания  $H^3$ -дигидроалпренололом. Механизмы, ответственные за нарастание числа рецепторов, неизвестны, однако полагают [244], что может иметь место либо синтез de novo добавочных рецепторов для компенсации уменьшенного числа адренорецепторов, занятых блокатором, либо уменьшение величины деградации рецепторов, занятых антагонистом.

Хронический электросудорожный шок приводил к уменьшению числа  $\beta$ -адренорецепторов в коре на 25%, не изменяя характеристик связывания других рецепторов. Хроническое раздражение конечностей крысы электрическим током не изменяло связывания  $\beta$ -адренорецепторов [137].

В различных отделах коры больших полушарий, поясной извилины, гиппокампа, амигдалы, хвостатого ядра и коры мозжечка *in vitro* наблюдали высокое связывание агонистов ( $H^3$ -адреналин, НА) и антагонистов  $\alpha$ -адренорецепторов. С помощью ингибирования связывания  $H^3$ -лигандов в присутствии катехоламинов показано, что связывание происходит специфически в участках  $\alpha$ -норадренергических рецепторов. Связывание не коррелировало с эндогенным уровнем НА в мозгу [549].

Внутривенное введение фентоламина и феноксифензамина снимало тормозное действие среднемозговой ретикулярной формации на вызванные стимуляцией коры ответы пирамидного тракта у крысы. При аппликации на кору эти вещества подавляли ретикуло-корковое торможение, но не влияли на ретикуло-корковое облегчение. Ипрониазид (ингибитор MAO) усиливал ретикуло-корковый тормозной процесс, не влияя на феномен облегчения. В тормозных эффектах принимает участие локализующийся в коре мозга  $\alpha$ -адренорецептор [409]. Считают, что центральные адренорецепторы, участвующие в секреции АКТГ, также являются  $\alpha$ -адренорецепторами [159].

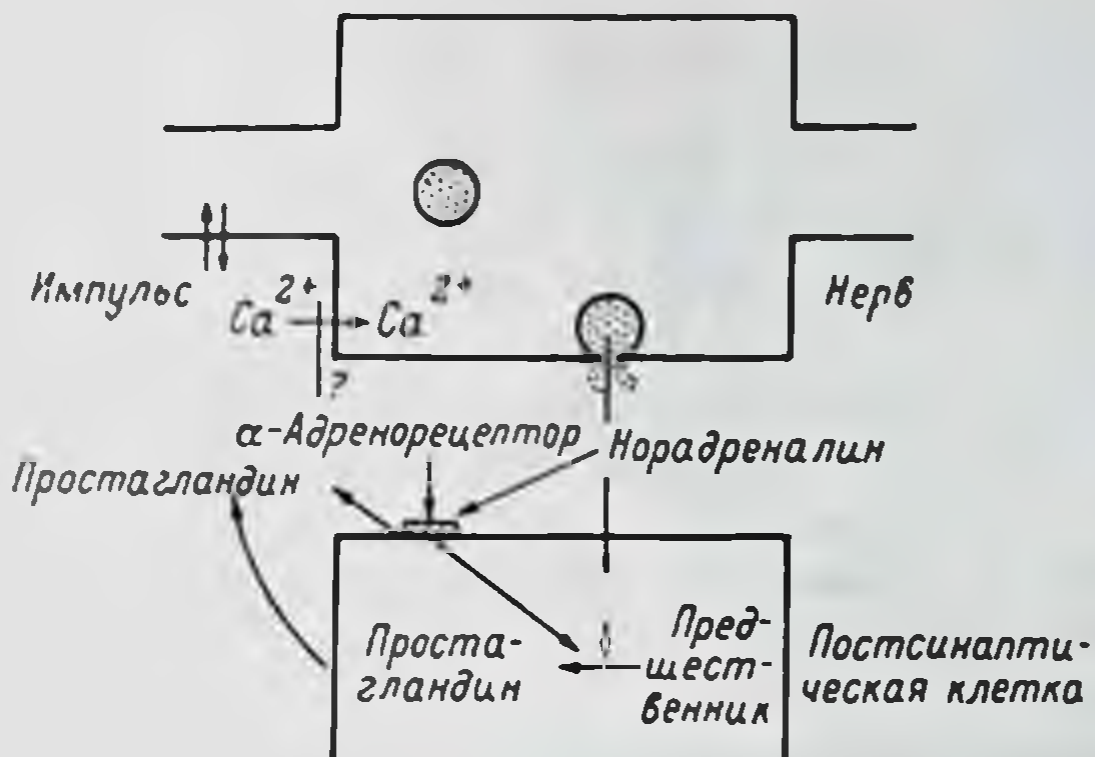


Рис. 4. Норадренергическая синаптическая передача [185].

Простагландины — вещества, обладающие мощной биологической активностью. В 1969 г. Хедквист [цит. по 185] нашел, что простагландины модифицируют реакции органов, получающих адренергическую иннервацию. На основании ряда исследований была сформулирована теория контроля выделения НА при помощи обратной связи, где этот контроль осуществляют простагландины, высвобождающиеся от эффекторной клетки, при выделении НА (рис. 4). Угнетение синтеза простагландинов индометацином, ацетилсалициловой кислотой увеличивало высвобождение НА и реакции эффекторной клетки. Влияние простагландинов на адренергическую передачу зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  [373].

Ингибция синтеза простагландинов оказывала возбуждающее влияние на ЭЭГ-активность мозга крысы, а простагландин  $E_1$  вызывал ослабление активности. Эти данные подтверждают положение о модуляторной роли простагландинов в центральной нервной системе млекопитающих [124, 294].

### Аденлатциклаза и цАМФ

В настоящее время имеются многочисленные доказательства того, что один из важнейших механизмов, обуславливающих физиологические и биохимические эффекты катехоламинов, заключается в стимуляции ими образования циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ), который считается посредником регуляторных воздействий некоторых медиаторов и гормонов, «трансформирующим межклеточные сигналы во внутриклеточные» [520]. Циклическим нуклеотидам, в частности цАМФ, приписывается также роль синаптического передатчика возбуждения от одной клетки другой [371], синаптических стимуляторов [551], особенно в катехоламиновых синапсах [148]. цАМФ имеется во всех тканях организма благодаря действию на АТФ фермента аденилатциклазы в присутствии  $Mg^{2+}$ . Этот фермент локализуется в мембранах кле-



Рис. 5. Действие норадреналина (НА) на постсинаптическую мембрану и внутриклеточные процессы.

ток и инактивируется фосфодиэстеразой (рис. 5). Катехоламин-чувствительная аденилатциклаза обнаружена в бесклеточных препаратах гипоталамуса обезьян, крыс и морских свинок. Катехоламины, в особенности НА и дофамин, увеличивали активность аденилатциклазы, а предварительное введение резерпина усиливало этот эффект [105].

Адреналин и НА не влияли на глимальную аденилатциклазу, но подавляли аденилатциклазу в нейрональной фракции [37]. Дофамин, L-изопретеренол и L-НА повышали активность аденилатциклазы (на 80—100, 40—80, 50% соответственно).  $\beta$ -адреноблокатор (пиндолол) частично подавлял норадреналиновую активацию аденилатциклазы,  $\alpha$ -адреноблокатор фентоламин ингибировал аденилатциклазу, активируемую НА на 77%.

В ткани коры головного мозга и мозжечка человека наиболее четкое стимулирующее влияние на образование цАМФ оказывал НА, но не другие моноамины, что указывает на присутствие в мозгу человека норадреналин-чувствительной аденилатциклазы, подобно мозгу крыс. Аденилатциклазная система мозга обезьян, по некоторым данным, нечувствительна к НА [226]. Однако в срезах из коры головного мозга обезьян было показано отчетливое накопление цАМФ при действии аденозина и несколько меньше — НА. Серотонин действовал значительно слабее, а гистамин почти не оказывал влияния [504]. НА и другие моноамины стимулировали образование цАМФ в срезах коры мозга человека.  $\alpha$ -адреноблокатор фентоламин не блокировал действие этих веществ,  $\beta$ -блокатор пропранолол уменьшал действие на 80%. Блокаторы и антагонисты рецепторов сами по себе не влияли на уровень цАМФ [543]:

Малые дозы стимулятора адренергических синапсов — амфетамин приводили к возрастанию уровня цАМФ в коре мозга, но не в стриатуме. Большие дозы приводили к возрастанию цАМФ в стриатуме, но в коре дальнейшего нарастания его не происходило [308].

Введение хлорпромазина или резерпина снижало концентрацию цАМФ в большинстве отделов головного мозга [316]. Накопление цАМФ в срезах мозговой ткани под воздействием НА и

изопротеренола усиливалось при предварительном введении крысам  $\beta$ -оксидофаминна, вызывающего разрушениенорадренергических пресинаптических окончаний [277]. НА и другие катехоламины вызывали увеличение содержания цАМФ в шейном ганглии крыс. Пропранолол полностью подавлял эффекты всех катехоламинов [161, 176].

Повышение содержания цАМФ наблюдали во фронтальной коре при раздражении областей, близких к голубому пятну. Резерпин вместе с метил- $n$ -тирозином блокировал этот эффект. Пропранолол или феноксипбензамин в отдельности снижали эффект незначительно, но при совместном их введении повышение уровня цАМФ предотвращалось. Считают, что лишь небольшая фракция цАМФ в коре регулируется ГП посредством  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов [321]. Таким образом, при воздействии НА или стимуляторовнорадренергических синапсов наблюдается накопление цАМФ в клетках различных нервных структур. Однако нет четких данных относительно того, какими рецепторными механизмами осуществляется действиенорадреналина на цАМФ.

Ряд работ посвящен исследованиям опосредующей роли цАМФ в передаче тормозных влияний НА на мембранные и внутриклеточные процессы. Угнетение разрядов клеток Пуркиньенорадреналином снималось аппликацией лантана ( $La^{3+}$ ), ингибирующего аденилатциклазу и тормозящего образование цАМФ.  $La^{3+}$  не снимал торможения клеток Пуркинье, вызванного ГАМК и цАМФ. Полагают, что последний эффект обусловлен снятием возрастания концентрации цАМФнорадреналином в результате угнетения аденилатциклазы  $La^{3+}$  [399]. Нейроны пирамидного тракта активировались при ионофоретической аппликации ацетилхолина, цГМФ. 69% нейронов реагировали одинаково при подведении НА и цАМФ. Это позволило предположить, что циклические нуклеотиды могут быть внутриклеточными посредниками влияний как НА, так и ацетилхолина [517].

Аппликация цАМФ приводила к гиперполяризации постганглионарных нейронов шейного ганглия кролика. Гиперполяризация, вызванная допамином, значительно увеличивалась после аппликации теофиллина. Изменение величины гиперполяризации и уровня медленных ТПСП при действии цАМФ связывают с тем, что эти вещества, накапливаясь в постсинаптических нейронах, оказывают тормозное влияние на синаптическую передачу [380]. Однако, по другим наблюдениям, микроионофорез цАМФ к клеткам Пуркинье не воспроизводил сильного угнетающего действия, оказываемого на эти клетки НА, что не согласуется с гипотезой о том, что цАМФ является посредником в депрессивном действии НА на клетки Пуркинье [330]. Такой же вывод был сделан в отношении участия цАМФ в опосредовании тормозных влияний НА на нейроны сенсомоторной коры [331]. Кроме катехоламинов (НА, адреналин), несущих как медиаторную, так и гормональную функции, стимулирующее влияние на цАМФ оказывают и многие



другие гормоны: АКТГ, лютеинизирующий гормон, вазопрессин и др., а угнетающее действие, ведущее к снижению концентрации цАМФ, наблюдается при действии катехоламинов, простагландинов [73].

Относительно действия активированного норадреналином цАМФ на внутриклеточные процессы имеется мало исследований. Хотя можно считать установленным, что цАМФ участвует в активировании протеинкиназ и проницаемости нейрональной мембраны (рис. 5).

## Глава III

### МОДУЛЯЦИЯ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

Норадреналин изменяет электрическую активность нервных клеток у организмов с простейшей нервной системой. Он угнетает генерацию потенциалов действия нейронами улитки [311, 477]. НА оказывает и возбуждающее влияние на электрическую активность этих нейронов. Кети [311] допускает, что норадреналин может участвовать как в процессах торможения, так и в процессах возбуждения.

#### Электрическая активность голубого пятна

Электрофизиологические особенности норадренергических нейронов голубого пятна мало изучены. Показано, что эти нейроны разряжаются спонтанно с довольно низкой частотой — 1—3 в 1 с [199, 248]. У пенаркотизированных обездвиженных крыс частота разрядов была больше — 6 имп./с. Имеются данные [440], указывающие на наличие сравнительно более высокой частоты спонтанных нейронных разрядов ( $17.1 \pm 2.9$  имп./с).

По реакциям нейрона на антидромное раздражение дорсального норадренергического пучка, возникающего в ГП, выделено 3 типа нейронов. Первый тип, составляющий основную массу (больше половины), — нейроны, реагирующие с постоянной латенцией; второй тип имел постоянную латенцию только для начального компонента ответа; третий тип нейронов не имел постоянного латентного периода [398].

В ряде работ был проведен фармакологический и нейрохимический анализ нейронных механизмов ГП. В ответ на раздражение периферических нервов и при болевых стимулах нейроны ГП реагировали генерацией групповых разрядов с последующим длительным угнетением спонтанных импульсов. Это следовое угнетение разрядов исчезало после введения блокатора адренергической передачи пипероксана, который выключал действие возвратных коллатералей нейронов ГП. Следовательно, нейроны ГП обладают механизмом возвратного самоторможения норадренергической природы. Аденоблокатор пипероксан устранял также угнетающее действие, которое оказывали на активность нейронов норадреналин, адреналин и адреномиметик клонидин, но не снимал угнетающего влияния ГАМК и глицина [113, 164].

Угнетение разрядов нейронов ГП наблюдалось и при внутривенном введении d-амфетамина [240, 248]. Погорецки и Брик [439] нашли, что d-амфетамин (1 мг/кг) восстанавливает спайковую активность нейронов ГП крысы, подавленную этанолом. Клонидин, возбуждающий  $\alpha$ -адренорецепторы, также значительно

угнетал разряды нейронов ГП. Предварительное введение 6-оксидофамина снимало угнетающее влияние клопидина [521]. Предполагается, что механизм угнетающего влияния клопидина на нейроны ГП обусловлен прямым его действием на адренергические «ауторецепторы», расположенные на soma этих нейронов. Описано также угнетение активности нейронов ГП после нонофретического введения метопин-энкефалина. Налоксан предотвращал этот эффект [574].

Воздействия, приводящие к уменьшению содержания НА в мозгу, уменьшали тормозящие эффекты, наблюдаемые на нейронах ГП. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что в ГП действуют преимущественно адренергические механизмы. Однако имеются данные, указывающие на наличие в ГП серотонинергических [347] и холинергических [499] механизмов. Причем полагается, что существуют реципрокные взаимоотношения между ГП и серотонинергической системой ядер шва. Так, раздражение дорсального ядра шва и введение морфина блокировало реакцию активации ГП, вызванную болевым раздражением задней лапы.

В ГП зарегистрированы вызванные ответы на раздражение большого ядра шва с латентным периодом 4—14 мс, на раздражение ретикулярной формации среднего мозга со скрытым периодом 6—16 мс [560]. Гистохимическими, автордиографическими и биохимическими методами показано, что афферентная импульсация может поступать в голубое пятно крысы от различных ядер гипоталамуса — вентромедиальное ядро, дорсомедиальное и преоптическое поля [524], центрального серого вещества среднего мозга и среднемозговой покрывки [389], дорсального и медиального ядер шва [172, 324]. У кошек показаны проекции от ядер шва, фастигиального ядра мозжечка, из области одиночного пучка, моторного ядра блуждающего нерва и областей вокруг ядра лицевого нерва, зоны дорсально от ядра нижней оливы, от центрального серого вещества среднего мозга, черной субстанции, большинства гипоталамических ядер [476], рострального септума [260]. Однако, как отмечают Эмарал и Синнамон [110], результаты экспериментов с серебряной импрегнацией и автордиографического анализа афферентов могут быть ошибочными. Относительно прихода в ГП сенсорной импульсации различной модальности имеются скудные электрофизиологические данные.

Как было отмечено выше, раздражение периферических нервов приводило к появлению групповых разрядов в нейронах ГП с последующим их подавлением [163, 164]. В наших исследованиях при раздражении седалищного нерва в ГП регистрировались вызванные потенциалы с латентным периодом 7—10 мс [96].

В ГП были зарегистрированы также вызванные потенциалы и фокальные ответы на вспышки света с латентным периодом 20—26 мс и при электрическом раздражении зрительного нерва

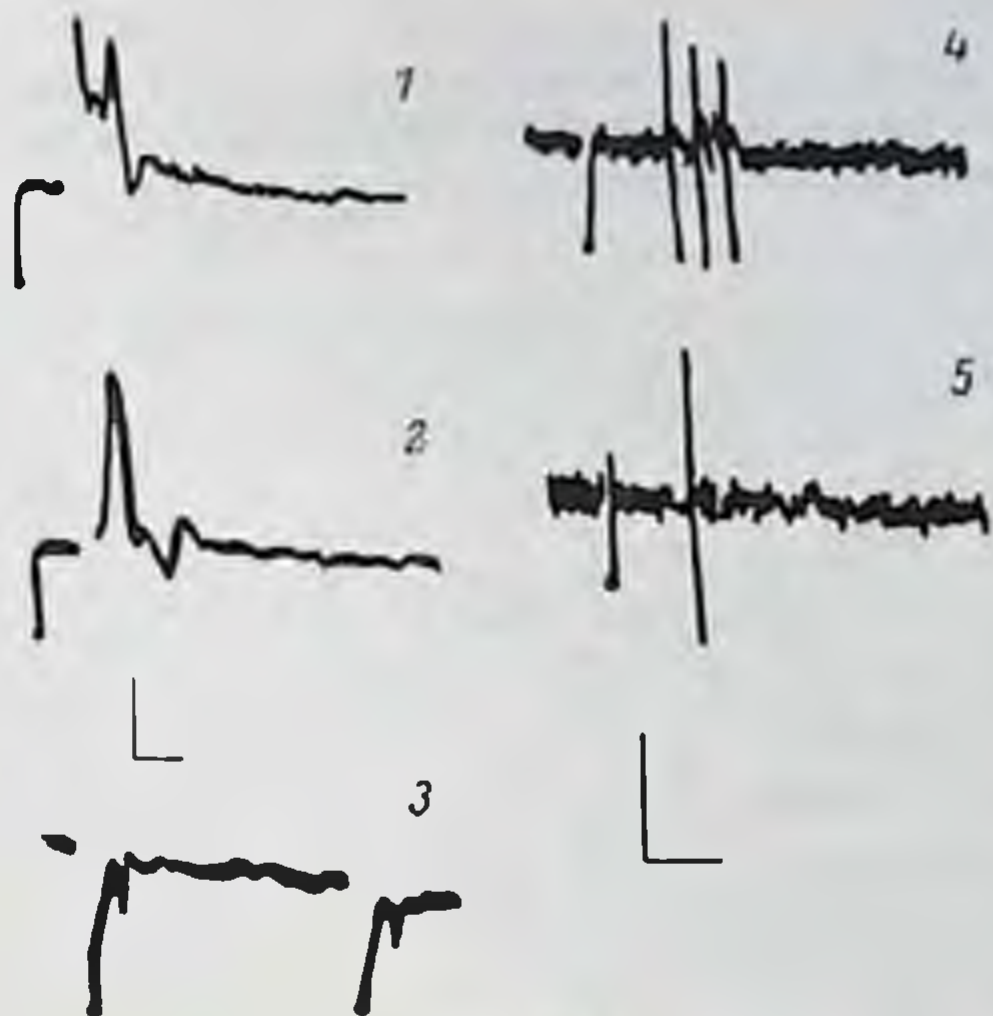


Рис. 6. Фокальные ответы и разряды нейронов ГП при электрической стимуляции зрительного нерва.

1, 2 — фокальные ответы при частоте 1 имп./с и 3 — 20 имп./с, 4, 5 — реакции нейронов. Калибровка: 1 мВ, 10 мс.

(рис. 6) фокальные ответы и разряды нейронов с латентным периодом 7—15 мс [89, 96].

Данные о поступлении зрительной информации в ГП недавно были подтверждены и другими исследователями [285, 531]. Показано, что нейроны ГП отвечают как на раздражение зубной пульпы и седалищного нерва, так и на стимуляцию зрительного перекреста. 24% нейронов отвечало на все три раздражения, а 20% нейронов — на один из сенсорных раздражителей [285]. Имеется указание, допускающее поступление в ГП и звуковой импульсации [486]. Нейроны ГП активировались и тормозились при раздражении обонятельной луковицы. Блуждающий нерв вызывал в основном торможение, а чревной и седалищный нервы, а также нерв короткого синуса — активацию более 80% нейронов ГП (табл. 3). В этом исследовании [531] была показана также конвергенция импульсов различных модальностей на нейронах ГП. Очень длительные скрытые периоды антидромных ответов нейронов ГП при супракаллозальной стимуляции ( $45.3 \pm 2.0$  мс), а также раздражении коры мозга и обонятельной луковицы подтверждают низкую скорость проведения по аксонам нейронов ГП (0.4—0.6 м/с). Эти авторы нашли также длительные скрытые периоды ответов нейронов ГП на стимуляцию седалищного нерва ( $35.3 \pm 2.6$  мс).

Приведенные немногочисленные данные показывают, что в ГП поступают афферентные импульсы различных сенсорных модальностей, а также афферентации из многих структур мозга. Следует особо подчеркнуть факт наличия возбуждающей симпа-

Таблица 3

Возбуждение и торможение нейронов в голубом пятне при центральной и периферической стимуляции [531]

Ответы нейронов ГП	Стимуляции							
	ОЛ (28)	СТ (27)	ЛПО (22)	ВМГ (27)	БН (26)	ЧН (10)	СН (24)	С (19)
Торможение								
<i>n</i>	5	7	4	4	6	0	1	2
%	17.9	25.9	18.2	14.8	23.1	0	4.2	10.5
Торможение и возбуждение								
<i>n</i>	16	13	10	10	17	1	1	5
%	57.1	48.1	45.5	37.0	65.4	10.0	4.2	26.3
Возбуждение								
<i>n</i>	4	4	0	0	3	8	19	4
%	14.3	14.8	0	0	11.5	80.0	79.2	21.1
Возбуждение и торможение								
<i>n</i>	3	3	8	13	0	1	3	8
%	10.7	11.1	36.4	48.2	0	10.0	12.5	42.1

Примечания. В скобках указано общее число исследованных нейронов. *n* — число реагирующих на раздражение нейронов. ОЛ — обонятельная луковица, СТ — стриан терминалис, ЛПО — латеральная преоптическая область, ВМГ — вентромедialный гипоталамус, БН — блуждающий нерв, ЧН — чревной нерв, СН — седалищный нерв. С — световой стимул.

тической импульсации в ГП и преимущественно угнетающего влияния парасимпатических импульсов (блуждающий нерв) на нейрональную активность ГП. Описанные выше адренергические механизмы самоторможения нейронов ГП при их активации могут, вероятно, играть важную роль в восходящих и нисходящих регуляторных влияниях ГП.

### Норадренергические влияния на ЭЭГ и вызванные потенциалы

Делл и соавт. в 1954 г. [188] обнаружили, что адреналин активизирует ростральный отдел ретикулярной формации. Было показано, что адреномиметики, в том числе и адреналин, вызывают реакцию активации ЭЭГ [153, 469]. Реакция пробуждения ЭЭГ, вызванная амфетамином, как полагают, обусловлена прямым действием на адренергические структуры ретикулярной формации ствола мозга [266, 364], тогда как аминазин, угнетающий адренергические механизмы, увеличивал порог и уменьшал продолжительность реакции пробуждения при стимуляции ретикулярной формации [177, 266].

Несмотря на то что с момента демонстрации наличия в мозгу норадренергической системы прошло около 15 лет, лишь в по-

следние 3—5 лет начали изучать роль этой системы в модуляции электрической активности мозга. В частности, относительно влияния ГП на ЭЭГ имеются единичные исследования. При стимуляции ГП в коре больших полушарий некоторые авторы наблюдали десинхронизацию ЭЭГ [366, 527]. ЭЭГ-реакция пробуждения сильно уменьшалась, когда содержание НА в мозгу падало после разрушения норадренергических структур ствола [298]. С другой стороны, стимуляция ГП у бодрствующих крыс, как и стимуляция других стволовых структур (гигантоклеточного ретикулярного ядра, центрального серого вещества, клиновидного ядра, центрального ядра шва), вызывала высокоамплитудную быструю активность в лобной области коры головного мозга и тетра-волны (4—7 Гц) в гиппокампе [459]. Тетра-ритм регистрировался в гиппокампе также при стимуляции перегородки и после введения 6-оксидофамина, вызывающего дегенерацию дорсального норадренергического пучка, а также веществ (барбитураты, этанол), нарушающих норадренергическую передачу [249].

В наших исследованиях было изучено сравнительное влияние стимуляции ГП и среднемозговой ретикулярной формации на электроэнцефалограмму. Эксперименты были проведены на белых крысах под уретановым наркозом (1.2 г/кг веса). Биполярные константановые электроды с межэлектродным расстоянием 0.3 мм вводились при помощи стереотаксического прибора в ростральную часть ГП и ретикулярную формацию среднего мозга.

При раздражении ретикулярной формации частотами 30, 60 имп./с и выше наблюдалась выраженная и длительная (до 2 мин) десинхронизация ЭЭГ во всех областях коры больших полушарий. Стимуляция ГП этими же частотами приводила к менее выраженной десинхронизации, и после выключения раздражения ЭЭГ возвращалась к исходному состоянию значительно раньше (рис. 7). У крыс и в хронических экспериментах на кроликах низкочастотная стимуляция ГП (от 0.3 до 20 Гц) почти всегда приводила к синхронизации, появлению веретеновой активности (рис. 8).

Из сравнения эффектов стимуляции ретикулярной формации среднего мозга и ГП видно, что ретикулярная десинхронизация отличается от десинхронизации, вызванной стимуляцией ГП, по выраженности, длительности последствий, порогу для вызова эффекта. Данные говорят в пользу возможности опосредования десинхронизирующего действия ГП ретикулярной формацией. С другой стороны, низкочастотная стимуляция ГП была более эффективна в появлении синхронизации ЭЭГ.

В ряде исследований было показано, что стимуляция ГП оказывает угнетающее влияние на вызванные потенциалы мозга. Отрицательный потенциал от раздражения обонятельной луковицы подавлялся на 30% обуславливающей стимуляцией ГП. Блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламин (5—10 мг/кг) не влиял

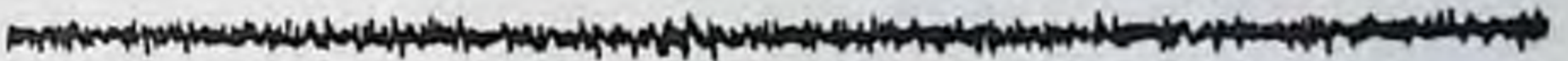


Рис. 7. Десинхронизация ЭЭГ-колебаний при стимуляции ГП.

Стрелками обозначены начало и конец раздражения. Б и В — продолжение А. Калибровка: 100 мкВ, 1 с.

на этот эффект, но  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол снимал тормозное влияние ГП [561]. Транскаллозальные потенциалы коры также подавлялись обуславливающей стимуляцией ГП, хотя латентный период вызванного ответа не изменялся. Пропранолол снимал угнетающее влияние ГП и увеличивал амплитуду потенциала. Такое же влияние оказывало уменьшение содержания норадреналина ингибцией его синтеза FLA-63. Феноксимбензамин, блокирующий  $\alpha$ -адренорецепторы, усиливал тормозные действия ГП [123]. Предшествующая стимуляция ГП и сенсорной коры угнетала вызванные ответы на раздражение тройничного нерва, зарегистрированные в его спинальном ядре [529]. Подавление вызванных потенциалов коры мозга на вспышки света отмечено также при обуславливающей стимуляции ГП, медиального переднемозгового пучка [464]. Однако позже было показано, что обуславливающая электростимуляция ретикулярной формации среднего мозга, предшествующая на 50 мс тестирующей стимуляции зрительного тракта, вызывала увеличение ампли-

А



Б



Рис. 8. Появление веретенообразной активности на ЭЭГ бодрствующих кроликов после стимуляции ГП (5 Гц, 8 В, 3 мин).

А — ЭЭГ до стимуляции, Б — после стимуляции ГП. Калибровка: 100 мкВ, 1 с.

туды вызванного потенциала в зрительной коре и наружном коленчатом теле кошки. Такой же эффект вызывала предшествующая стимуляция ГП, однако для этого требовался в 10 раз меньший ток. Резерпин (1 мг/кг), введенный за сутки, снимал эффект ГП, а L-дофа восстанавливал эффект. Увеличение зрительных вызванных ответов объясняется торможением тормозных интернейронов [528, 529].

Обуславливающее раздражение ГП подавляло потенциалы, регистрируемые в глубоких слоях переднего двухолмия, вызванные стимуляцией различных уровней зрительного анализатора: зрительной хиазмы, наружного коленчатого тела и зрительной коры [530]. Адренергические механизмы модулируют афферентный приток, по-видимому, на всех уровнях сенсорной системы. Стимуляция адренергической системы фенамином (5 мг/кг в/в) уменьшала амплитуду первичных и прямых корковых ответов в коре больших полушарий, первичных ответов таламуса и ретикулярной формации. Латентные периоды ответов при этом не изменялись. Аминазин и блокада дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, уменьшающей содержание норадреналина в мозгу, снимали угнетающее влияние фенамина [47].

Таким образом, активация норадренергической системы ведет в основном к подавлению вызванных потенциалов на различных уровнях мозга. Это влияние осуществляется через  $\beta$ -адренергические рецепторы.



## Норадренергическая модуляция нейрональной активности мозга

В начале этой главы уже отмечалось, что у организмов с примитивной нервной системой норадреналин оказывает влияние на электрическую активность нейронов, выражающееся главным образом в подавлении потенциалов действия, способности к пачечной импульсации [152]. У млекопитающих исследованы норадренергические влияния на спонтанную и вызванную активность нейронов различных отделов головного и спинного мозга. Большинство работ проводилось с помощью ионофоретической аппликации НА к нейронам.

В коре больших полушарий (сенсомоторная, зрительная области) кошек, крыс и морских свинок ионофорез норадреналина приводил к подавлению нейронной активности у 80% нейронов. Активации нейронов не наблюдалось [331]. Подавление клеточной активности коры мозга при действии НА отмечали и многие другие исследователи [56, 148, 296, 341, 518]. Серотонин, дофамин, тирамин и другие амины также тормозили спонтанную и вызванную активность нейронов коры, однако действие НА было значительно более эффективно как в отношении длительности последствия, так и скрытого периода действия [262, 572]. В слуховой области коры больших полушарий обезьян НА уменьшал частоту спонтанных разрядов, но не влиял на вызванные слуховые ответы [221].

Непосредственная активация восходящей норадренергической системы электрической стимуляцией ГП (25 Гц) у анестезированных крыс вызывала угнетение спонтанных разрядов большинства исследованных нейронов поясной извилины мозга. У 9% нейронов наблюдалось усиление разрядов. После предварительного введения резерпина и  $\alpha$ -метил-п-тирозина, снижающих содержание НА в мозгу, уменьшалось число нейронов, реагирующих торможением (15%), и увеличивалось число нейронов, реагирующих активацией (14%), при стимуляции ГП. Тормозные влияния ГП снимались блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов [194].

Первоначально Крневичем и Филлисом [326], а затем Сабади и Бредшау [525] было показано, что ионофорез НА вызывает как торможение, так и учащение разрядов нейронов коры. У неанестезированных животных число нейронов, учащающих свои разряды при таком же воздействии, было значительно больше [458].

Стимуляция адренергической системы внутривенным введением кошкам фенамина вызывала учащение нейронных разрядов задней сигмовидной извилины коры больших полушарий в 2 раза у более половины исследованных нейронов. Аппликация же фенамина приводила и к увеличению, и к уменьшению частоты разрядов [47]. Активность нейронов гиппокампа и перегородки

угнеталась при ионофоретическом подведении НА [264, 275, 412]. Адренолитики вызывали обратный эффект. Стимуляция ГП у крысы, а также громкий звуковой тон в течение длительного времени тормозили импульсные разряды гиппокампальных нейронов. 6-оксидофамин и амназин снимали этот эффект [412, 487].

Норадренергические проекции, вероятно, осуществляют тормозной контроль над некоторыми подкорковыми структурами. Ионофорез НА тормозил разряды нейронов хвостатого ядра [262]. После предварительной инъекции 6-оксидофамин эти тормозные влияния исчезали и частота спонтанных разрядов возрастала до 10 раз [273]. Раздражение ГП вызывало угнетение спонтанных разрядов большинства нейронов медиальных ядер перегородки с латентным перподом 300—100 мс, которое длилось в течение 100—300 мс. 6-оксидофамин и резерпин резко ослабляли эти эффекты [487].

В мозжечке НА, как и цАМФ, угнетал разряды клеток Пуркинье [272, 293, 399, 497]. НА угнетал фоновые разряды клеток Пуркинье, усиливал тормозное действие звездчатых и корзинчатых клеток и облегчал «лиановидные» реакции клеток Пуркинье [224, 225]. Тормозное действие НА на клетки Пуркинье предотвращалось  $\beta$ -адреноблокаторами [271, 272]. Сходство воздействия НА и цАМФ на нейроциную активность позволило допустить, что эффект НА опосредован цАМФ [148, 273, 492]. Стимуляция ГП (60 Гц) приводила к длительному (4—65 с) и полному угнетению разрядов клеток Пуркинье. Одноточные стимулы, приложенные к ГП, вызывали короткое подавление активности клеток Пуркинье в течение 60—470 мс. При этом внутриклеточно регистрировалась длительная слабая поздняя гиперполяризация, во время которой сопротивление мембраны или возрастало, или не изменялось, в отличие от гиперполяризации клеток Пуркинье, вызванной через параллельные волокна и ингибиторные интернейроны, во время которой наблюдается уменьшение сопротивления мембраны [273]. 6-оксидофамин полностью снимал тормозное действие ГП и даже приводил к учащению разрядов клеток Пуркинье [494]; фенотиазин, снижающий содержание НА, также уменьшал угнетающее действие ГП [223]. Следует отметить еще одну интересную особенность действия НА на клетки Пуркинье: он усиливал как возбуждающие, так и тормозные влияния на клетку. НА усиливал возбуждающие действия глутамата и лиановидных волокон и тормозное действие ГАМК и звездчатых и корзинчатых клеток [225].

Ионофорез НА оказывал преимущественно тормозное влияние на разряды нейронов и других отделов головного мозга. Подавление активности нейронов наблюдали в супраоптическом ядре гипоталамуса [132], обонятельной луковице [386], медиальном коленчатом теле [526], красном ядре [187]. Показано также тормозное действие НА и стимуляции ГП на активность нейро-

нов спинного мозга. Предполагается наличие прямой связи между ГП и спинальным ядром тройничного нерва у кошек [480]. Норадренергические механизмы спинного мозга подробно рассмотрены в ряде обзорных статей [4, 74].

С другой стороны, имеются также данные о возбуждающем влиянии НА и стимуляции ГП на реакции нейронов некоторых областей мозга. Предшествующая стимуляция ГП облегчала ответы нейронов наружного коленчатого тела (НКТ) на раздражение зрительного тракта. Одновременно стимуляция ГП подавляла разряды интернейронов. Таким образом, полагают, что облегчение проведения в НКТ обусловлено угнетением ингибиторной активности интернейронов. В соматосенсорных релейных ядрах такого механизма не было обнаружено [397].

И в ядрах миндалевидного комплекса и амигдалы, помимо тормозного, обнаружено также облегчающее действие НА на нейрональную активность при внутрижелудочковом введении.

Из приведенных данных видно, что норадренергическая система мозга оказывает тормозящее влияние на электрическую активность мозга. Наблюдаемые иногда облегчающие эффекты, в частности в зрительной системе, по-видимому, обусловлены угнетением тормозных интернейронов. Угнетающее действие стимуляции ГП и норадреналина сопровождается гиперполяризацией постсинаптической мембраны нейронов различных мозговых структур. Эта гиперполяризация отличалась от гиперполяризации, вызванной другими медиаторами. Предполагается, что норадреналиновое торможение нейронной активности осуществляется через ионный насос, так как блокирование К—Na-насоса мембраны оубанином снимало тормозное действие НА на клетки Пуркинье, не оказывая влияния на тормозное действие ГАМК [293].

Антагонисты  $Ca^{++}$  лантан, марганец уменьшали или полностью снимали вызванное НА и другими моноаминами торможение нейронной активности, но не влияли на торможение, вызванное ГАМК, и возбуждение нейронной активности от ацетилхолина. Эти данные, как полагают [572], также подтверждают гипотезу о том, что аминергическое торможение нейронной активности обусловлено изменением проницаемости постсинаптической мембраны для  $Ca^{++}$ .

## Глава IV

### ОБ УЧАСТИИ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ СУДОРОЖНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

Исследования последних лет показали, что адренергические системы мозга играют значительную роль в механизмах судорожных состояний организма. Эти исследования были проведены на различных моделях эпилепсии преимущественно в физиолого-фармакологических, а также нейрохимических экспериментах. Однако относительно непосредственной роли собственно норадренергической системы мозга имеются единичные исследования. В физиологических и фармакологических экспериментах изучалось главным образом влияние химической стимуляции или выключения адренергических систем мозга на электроэнцефалографические и поведенческие проявления судорожных реакций. В нейрохимических исследованиях преимущественно изучалось содержание норадреналина и других катехоламинов при судорожных состояниях, а также активность ферментов обмена катехоламинов. На участие норадреналина и других катехоламинов в формировании судорожных состояний указывают и клинические исследования.

Изучение роли адренергических механизмов в судорожной реактивности проводилось в основном при системном введении различных катехоламинергических веществ, многие из которых оказывают косвенное, опосредованное действие, поскольку не проходят через гематоэнцефалический барьер.

Белеховой в 1963 г. [9] было установлено, а затем было подтверждено другими исследователями [29, 84], что раздражение шейного симпатического нерва, а также введение адреналина угнетают судорожную активность мозга.

Раздражение шейного симпатического нерва приводило к запаздыванию появления судорожных разрядов на ЭЭГ ипсилатеральной стороны коры больших полушарий. В период развитой судорожной активности и постсудорожном периоде влияние отсутствовало. Сходное воздействие оказывал адреналин, вызывающий при внутривенном введении десинхронизацию ЭЭГ, на фоне которой развитие коразоловых судорог значительно задерживалось, а иногда развернутый припадок и вовсе не возникал. Раздражение ретикулярной формации среднего мозга также вызывало десинхронизацию ЭЭГ и подавление судорожных разрядов.

Фармакологическая стимуляция центральной катехоламинергической передачи фенамином и другими веществами (апоморфин, ДОФА) нарушала формирование предсудорожного состояния [2]. В клинических исследованиях также было выявлено [32, 80], что адреналин и эфедрин угнетали судорожную активность и при-

падки у больных. Стимуляция адренергической системы оказывала тормозное влияние и на аудиогенную эпилепсию. С другой стороны, вещества, угнетающие адренергическую передачу (аминазин, дисульфирам,  $\alpha$ -метил ДОФА), облегчали развитие электроэнцефалографических и поведенческих предвестников коразоловых судорог [2]. Адренолитик аминазин снижал пороговую дозу коразола. При этом в коре мозга наблюдалась медленно-волновая активность. Под действием аминазина усиливались и пенициллиновые, и стрихнинные разряды [318].

Односторонняя шейная симпатэктомия у кроликов приводила к появлению более интенсивных и длительных судорожных разрядов на стороне операции [29, 84]. Однако Крейндлер [325] не обнаружил влияния аминазина на пенициллиновые эпилептиформные разряды в коре кошки и на судорожные разряды, вызванные алюминиевой пастой, в коре больших полушарий морских свинок.

Гусель [32] отмечает, что в клинике аминазин всегда усиливал судорожную активность, если не сочетался с противоэпилептическими средствами.

Таким образом, фармакологические вещества, облегчающие и стимулирующие адренергическую передачу, электрическая стимуляция ретикулярной формации среднего мозга и шейного симпатического нерва в основном противодействовали или подавляли судорожную активность мозга. Это наблюдалось на фоне ЭЭГ десинхронизации. Адренолитики или вещества, препятствующие адренергической передаче, шейная симпатэктомия облегчали возникновение судорожной активности.

В последнее время в связи с успехами в изучении норадренергической и других моноаминергических систем мозга появилась возможность непосредственного исследования роли указанных систем в судорожной реактивности организма. В этом плане имеются лишь единичные исследования.

Нами исследовалось влияние стимуляции ГП на судорожную ЭЭГ-активность коры больших полушарий у крысы. Судорожная активность вызывалась аппликацией пенициллина на сенсомоторную зону. Как было показано в предыдущей главе, после короткой низкочастотной стимуляции ГП наблюдалось повышение амплитуды и уменьшение частоты колебаний. Стимуляция ГП с большей интенсивностью и частотой приводила к десинхронизации ЭЭГ. После длительной стимуляции ГП (10—15 мин) возникала пикообразная активность. Если длительной стимуляции ГП предшествовала стимуляция ретикулярной формации среднего мозга, то через 1—3 мин после прекращения раздражения ГП развивалась эпилептиформная пачечная спайковая активность (рис. 9).

Короткая стимуляция ГП с частотой 5—20 Гц и напряжением 4—5 В приводила к незначительному увеличению частоты пенициллиновых спайков во время стимуляции и увеличению ампли-

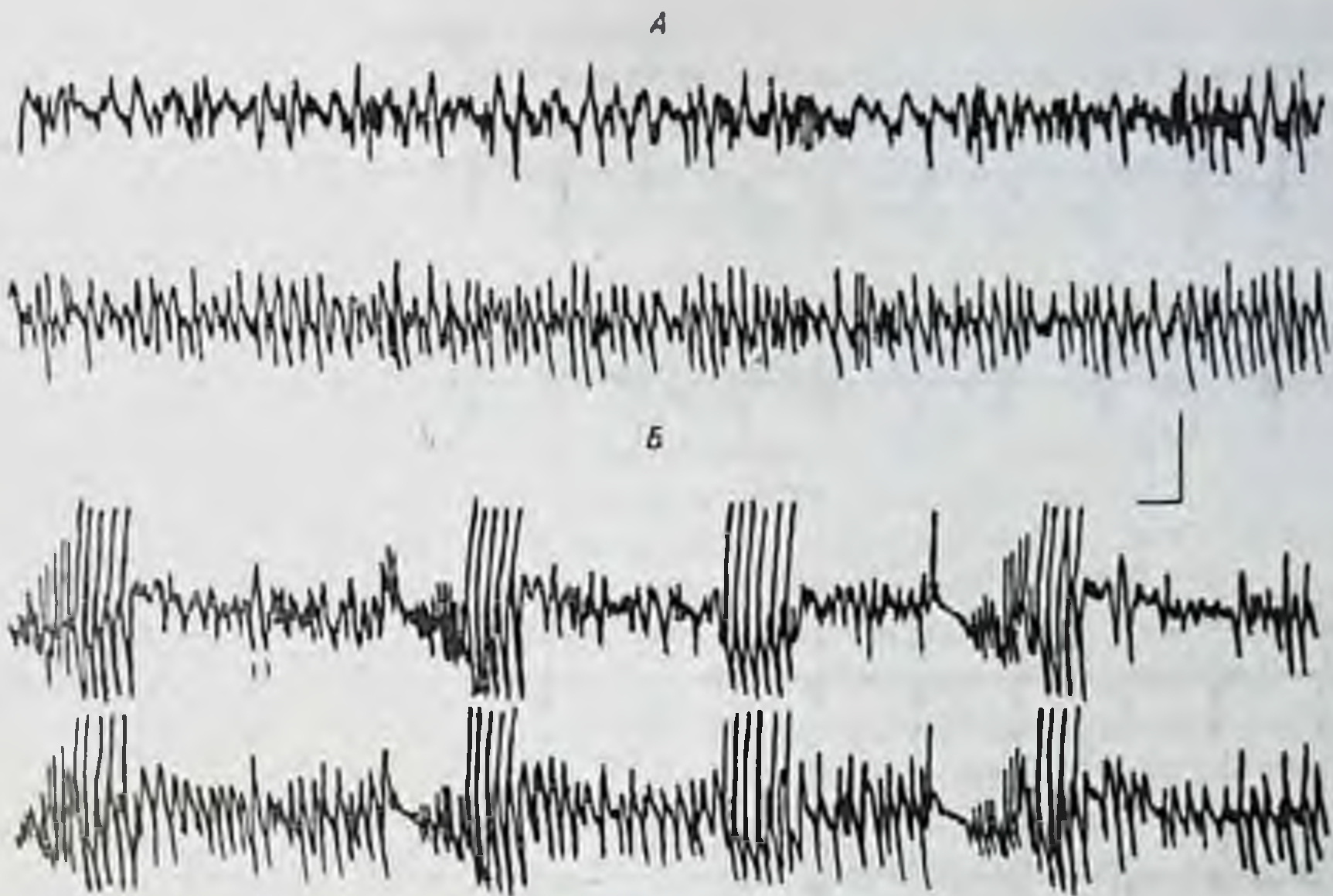


Рис. 9. Появление спайковых начечных разрядов в коре мозга после длительной стимуляции ГП.

А — ЭЭГ до стимуляции, Б — через 3 мин после стимуляции (15 мин) ГП. Калибровка: 500 мкВ, 1 с.

туды послеспайкового разряда. При стимуляции ГП более высоким напряжением наблюдалось подавление пенициллиновых разрядов с быстрым восстановлением исходной частоты после прекращения стимуляции (рис. 10). Стимуляция ретикулярной формации среднего мозга такими же параметрами стимулирующего тока приводила к десинхронизации ЭЭГ и более сильному и значительно более длительному подавлению пенициллиновых спайков. После продолжительной (5—15 мин) стимуляции ГП наблюдалось увеличение частоты пенициллиновых спайков в 1.5 раза [97].

Гельгори [24] также наблюдал зависимость эффекта от интенсивности раздражения. Слабое раздражение заднего отдела гипоталамуса и ретикулярной формации вызывало подавление корковых стрихнинных спайков или судорожных разрядов, вызванных внутривенным введением метразола или пикротоксина. Несколько более интенсивное раздражение полностью устраняло судорожные разряды. Но их подавление сопровождалось феноменом «отдачи» по прекращении раздражения [24], а сильные раздражители усиливали эти судорожные явления при применении в обоих случаях одной и той же частоты стимуляции (100 Гц). Эффект раздражения ГП в наших экспериментах должен быть, по-видимому, обусловлен выделившимся при этом норадреналином [532].

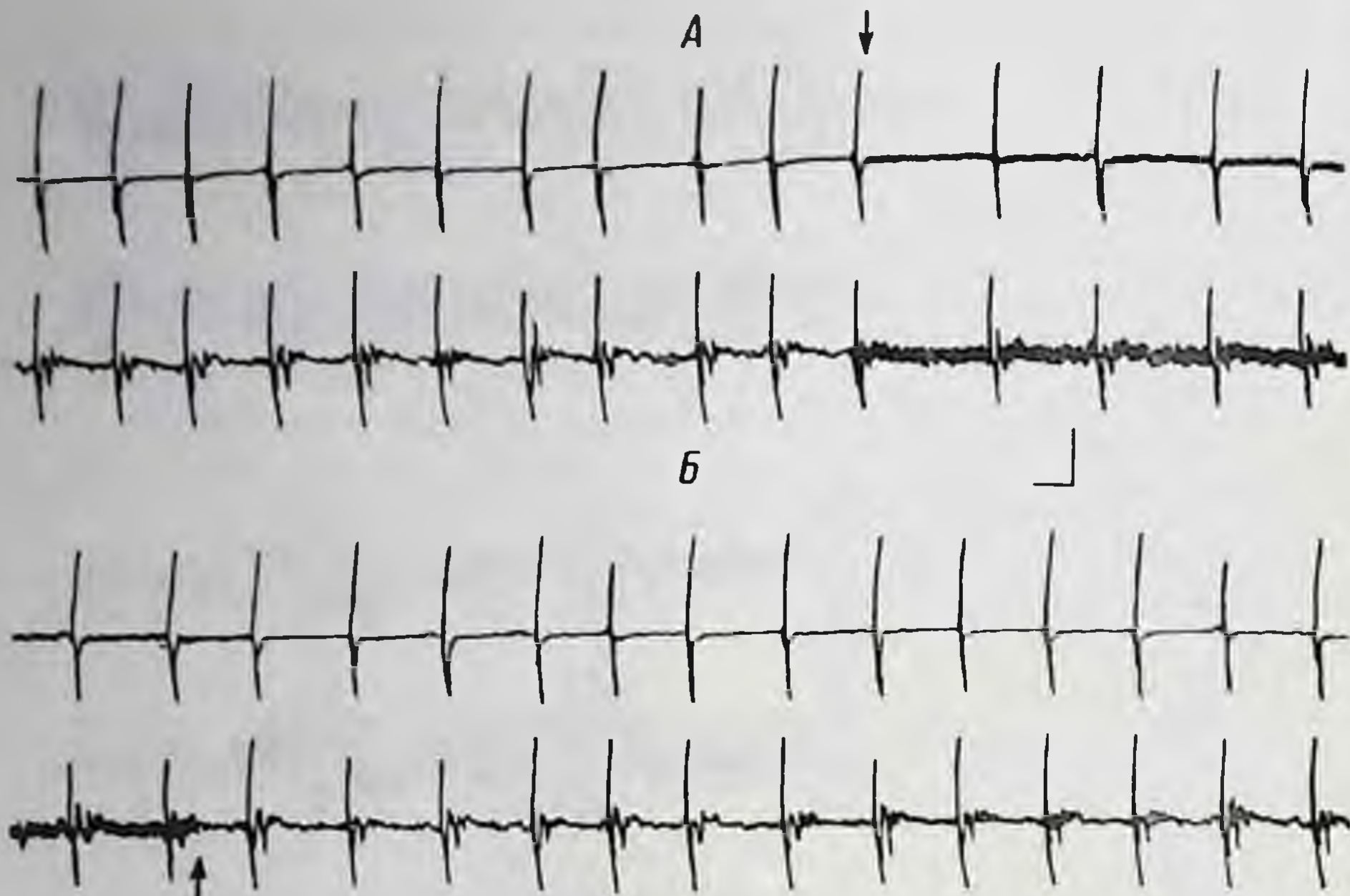


Рис. 10. Влияние стимуляции ГП на пепциллиновые спайки коры мозга. Начало и конец раздражения отмечены стрелками. Б — продолжение А. Калибровка: 200 мкВ, 1 с.

Из вышеприведенного видно, что при низкочастотной и низковольтной стимуляции ГП наблюдалась тенденция к синхронизации ЭЭГ и усилению судорожных разрядов, тогда как повышение частоты и интенсивности стимуляции норадренергической системы приводило к десинхронизации и подавлению судорожной активности. В литературе имеются данные о том, что выключение норадренергической системы разрушением голубого пятна ведет к повышению чувствительности к аудиогенным припадкам. При этом увеличивалась интенсивность припадков и значительно укорачивался латентный период [295]. Разрушение ГП усиливало также клинические и электрические проявления кобальтового эпилептического очага в сенсомоторной коре [303]. С другой стороны, после разрушения ГП не отмечено изменений в возникновении транскорнеальных судорог [577]. Выключение норадренергической системы мозга крыс введением в желудочки мозга 6-оксидафамин (250 мг) приводило к значительному удлинению эпизодов генерализованной судорожной активности, вызванной метразолом [173].

Несмотря на скудность приведенных данных, они указывают на то, что активация норадренергической системы мозга преимущественно оказывает угнетающее влияние на судорожную активность мозга. Как из приведенных выше результатов наших исследований, так и из исследований других авторов следует

также, что степень синхронизации ЭЭГ в какой-то степени определяет развитие судорожной активности. Гартсайд [231] наблюдал уменьшение частоты пенициллиновой эпилептиформной активности в периоды десинхронизации электрокортикограммы, вызванной электрокожным раздражением или наступающей спонтанно.

Зависимость развития судорожной активности от степени синхронизации ЭЭГ достаточно хорошо изучена во время различных фаз сна. Большинство данных показывает, что во время медленноволнового сна с синхронизацией ЭЭГ наступает провокация судорожных припадков, а в фазу быстроволнового десинхронизированного сна наблюдается уменьшение или полное исчезновение эпилептической активности [7, 233, 300]. Эти данные в настоящее время позволяют использовать сон для диагностики эпилепсии [567]. Следует отметить, что во время сна наблюдается повышение уровня НА и других катехоламинов [327].

Лишение парадоксального сна повышало возбудимость нервной системы — снижался порог для судорог, вызываемых электрическим током. У животных, не лишившихся сна, судороги снижали длительность парадоксального сна, как если бы то вещество, которое включает парадоксальный сон и используется в эту фазу сна, расходовалось также и при судорогах [189].

Предполагается, что подавление судорожных разрядов во время парадоксального сна является результатом инактивации синхронизирующих механизмов или активации десинхронизирующих механизмов моста. Выключение ретикулярных структур приводило к усилению судорог, и, наоборот, их активация приводила к подавлению эпилептической активности [38, 233].

В нейрохимических исследованиях роли адренергических структур мозга в судорожной реактивности изучалась главным образом зависимость между содержанием НА и судорожной реактивностью организма. В ряде исследований показано, что уровень катехоламинов, и в особенности НА, изменяется при судорожных состояниях различного происхождения. Аудиогенные припадки приводили к снижению содержания НА в коре мозга и мозжечке и повышению в полосатом теле [343]. Снижение содержания всех катехоламинов отмечено в очаге и зеркальном очаге, вызванном кобальтом и алюминиевой пастой [67], что, возможно, является результатом повышения активности MAO [250]. У животных с ограничением углеводной и белковой пищи наблюдалось увеличение судорожной чувствительности, сопровождавшейся увеличением содержания НА во всех областях мозга крыс [515]. Уровень НА значительно уменьшался при непрерывных бичукулиновых судорогах. Имеется предположение, что падение содержания НА ниже нормы в предконвульсивную стадию и является причиной развития припадков [268]. Интересно, что содержание катехоламинов уменьшается и при обычной сенсорной стимуляции [327]. Большинство исследова-



телей нашли, что при конвульсиях наибольшие сдвиги происходят в содержании НА, но не других моноаминов.

Зависимость развития конвульсивных состояний от содержания НА изучалась и с помощью фармакологического снижения уровня НА в мозгу.

Одним из наиболее удобных способов исследования является введение 6-оксидофамина, который снижает уровень НА до 90% и более. При этом в большинстве случаев наблюдали усиление судорожной активности [374, 473]. Противоречивые данные имеются в отношении влияния уменьшения уровня НА в спинном мозгу с помощью 6-оксидофамина. Одни нашли, что в этих условиях судороги, вызванные электрошоком, усиливаются [374], другие, наоборот, наблюдали ослабление судорог такого же происхождения [410]. Снижение уровня НА с помощью ингибитора синтеза НА диэтилдитиокарбамата увеличивало интенсивность стрихнинных судорожных разрядов [471]. Необходимо, однако, отметить, что это вещество само вызывает судорожную активность [385]. Введение резерпина и  $\alpha$ -метилпаратирозина увеличивало частоту судорожных разрядов. При этом в гиппокампе уровень НА и дофамина был значительно снижен [481].

Тот факт, что легкий наркоз, в частности барбитуровый, вызывает широкое распространение судорожных разрядов как в эксперименте, так и у больных эпилепсией [227, 467], возможно, объясняется тем, что даже малые дозы барбитуратов легко блокируют норадренергическую систему, снимая его тоническое тормозное действие. С другой стороны, отмечено, однако, угнетающее влияние введения нембутала на аудиогенные судороги [342].

Отмечено ослабление угнетающего влияния стимуляции мозжечка на судорожную активность, вызванную стимуляцией гиппокампа, перегородки, амигдалы, после химической деструкции катехоламинергической системы 6-оксидофамином [508].

После удаления эпифиза, вызывающего возникновение судорожных припадков, введение ингибитора МАО паргилина предотвращало судороги. Имеются и данные противоположного характера. Так, одиночный электрошок не изменял содержания НА, тогда как серия электрошоков вызывала увеличение его содержания. При электрошоке отмечено возрастание поглощения  $H^3$ -НА синапсами коры головного мозга мышей [564].

Приведенные выше данные позволяют допустить, что норадренергическая система мозга играет значительную роль в механизмах судорожной реактивности организма. Результаты большинства исследований указывают на преимущественно угнетающее влияние норадренергической системы на судороги. Однако остается неясным, имеется ли, например, принципиальное различие между угнетением судорожной активности мозга, вызванной стимуляцией ретикулярной формации среднего мозга, и угнетением, вызванным стимуляцией норадренергической системы (ГП),

поскольку в основе действия этих систем на электрическую активность лежат различные механизмы. Можно было бы предполагать, что наблюдаемая при стимуляции ГП десинхронизация ЭЭГ, во время которой судорожная активность подавляется, является результатом активации среднемозговой ретикулярной формации, а не прямого влияния норадренергической системы, на что в какой-то степени указывает необходимость повышения интенсивности, а также частоты раздражения ГП для получения эффекта десинхронизации ЭЭГ и подавления судорожных разрядов. Однако, как было указано выше, большинство фактов указывает в пользу существования самостоятельного норадренергического механизма торможения судорожной активности.

Необходимо отметить, что в механизмах угнетения судорожной активности значительную роль, вероятно, играют и другие моноаминергические системы, в особенности серотонинергическая система, активация которой, согласно ряду данных, также приводит к угнетению эпилептической активности. Поэтому важно учитывать взаимоотношения этих систем в механизмах влияния на судорожную активность. Так, например, отмечено, что введение 5-окситриптамина и иналамида, повышая содержание серотонина в мозге, ослабляло или полностью подавляло аудиогенный судорожный припадок. Фармакологические воздействия, изменяющие уровень НА в мозгу, не изменяли характера этих реакций. Однако повышение уровня серотонина не влияло на судороги, вызванные корозолом и электрическим током [72]. Блокада норадренергических рецепторов ( $\alpha$ -адренорецепторов) фентоламином изменяла как миотонические, так и клонические судороги, тогда как дофаминергические, холинергические, серотонинергические и ГАМК-ергические вещества оказывали влияние лишь на один из указанных видов судорог [251].

Поскольку в настоящее время полагается (см. гл. II), что действие НА на внутриклеточные процессы опосредуется через циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ), то кажется целесообразным привести некоторые данные относительно роли цАМФ в судорожных реакциях организма. Стимуляция области ГП повышала уровень цАМФ во фронтальной коре. Предварительное же введение резерпина с  $\alpha$ -метил-п-тирозином, уменьшающее содержание НА в мозге, снимало этот эффект. Одновременная блокада  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов также значительно снижала эффект повышения уровня цАМФ при стимуляции [321]. Показано, что уровень цАМФ в предсудорожную фазу оставался неизменным, но вначале клонических гомоцистеиновых судорог его содержание удваивалось и оставалось повышенным в тоническую фазу, нормализуясь через 5 мин после окончания судорог. Содержание цАМФ не изменялось при предотвращении судорог барбитуратами [220]. Ферренделли и Киншарф [212] также отмечали неизменность цАМФ в предсудорожном периоде и повышение его содержания в гиппокампе, мозжечке, таламусе, коре мозга при воз-

пикновении коразоловых судорог. Однако во время тонической фазы обнаружено снижение уровня цАМФ.

Таким образом, имеется связь между изменением содержания цАМФ и судорожной активностью. Можно предположить, что неизменность содержания цАМФ в предсудорожном периоде связана с уменьшением содержания НА. Увеличение же содержания цАМФ в период возникновения судорог должно быть связано с увеличением содержания НА или других катехоламинов, которые, активируя мембранный фермент аденилатциклазу, приводят к усиленному образованию цАМФ. Однако работы по этому вопросу немногочисленны и требуются дальнейшие исследования. По-видимому, в механизмах возникновения судорожной активности важную роль играют изменения в транспорте ионов через мембрану. Лебовиц [337] исследовал реакцию пенициллиновых разрядов при блокаде Na-K-АТФ-азы оубаином. Оубаин вел к изменению ионных градиентов, изменению мембранного потенциала и возникновению судорог в коре. При этом наблюдался трехфазный эффект оубаина на пейронные разряды: начальное замедление, затем резкое учащение, конечное замедление и прекращение разрядов в гиппокампе. Имеется мнение, что деполяризационные сдвиги мембранного потенциала, вызываемые пенициллином, обусловлены его прямым действием на мембрану нейронов и изменением ее свойств [441]. Вероятно, НА, вызывая гиперполяризацию мембраны, уменьшает деполяризационные сдвиги, вызываемые пенициллином и другими конвульсантами. Как показал Ярброу [293], оубаин противодействовал тормозному действию НА на клетки Пуркинье, т. е. норадренергическое торможение нейронной (судорожной) активности, по-видимому, опосредуется через ионный насос. Можно полагать, что при судорожных состояниях, которые можно рассматривать как своеобразные стрессовые состояния, нарушена функция норадренергической системы, в норме играющей роль подавляющего стресс механизма [110] и, следовательно, имеющей важное адаптивное значение.

## Глава V

### НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СНА

Первоначально полагалось, что сон сопровождается только появлением на электроэнцефалограмме медленных волн и веретен. Однако затем было показано, что периоды «медленноволнового» сна сменяются низковольтной частой активностью, подобной ЭЭГ бодрствующего животного, хотя животное при этом не только не просыпалось, а, наоборот, засыпало еще глубже. Такая ЭЭГ-картина сна сопровождалась неравномерным дыханием, движениями глаз, подергиванием конечностей, расслаблением мышц шеи и конечностей. Эти периоды сна возникали циклически 3—4 раза в течение ночного сна и сопровождались сновидениями [120, 190, 312]. У крыс, например, сон с медленными волнами составлял 50.5%, а парадоксальный сон — 5.7%. Было также обнаружено, что в эту фазу сна появляется характерная пиковая активность в варолиевом мосту, наружном коленчатом теле и затылочной коре (поптогеникуло-окципитальные — ПГО-пики), а также тетта-волны в ретикулярной формации, гиппокампе и некоторых других структурах.

Из-за сходства ЭЭГ-картины сна с низковольтной частой (десинхронизированной) активностью и быстрыми движениями глаз с состоянием бодрствования Жюве [301] назвал его парадоксальной фазой сна. Разрушение различных областей ствола мозга позволило Жюве заключить, что механизм, обеспечивающий парадоксальную фазу сна, локализуется в области варолиева моста, а структуры, ответственные за генерацию медленных волн, расположены роstralно от среднего мозга. В дальнейшем было показано, что структурой, играющей важнейшую роль в механизме генерации парадоксальной фазы сна, является голубое пятно (*locus coeruleus*), откуда возникает восходящая норадренергическая система мозга. Разрушение ГП вело к значительному понижению содержания норадреналина в коре больших полушарий и многих других структурах мозга.

Полное разрушение ГП вызывало подавление большинства признаков парадоксального сна. Оказалось, что различные части ядра имеют различное функциональное значение. Разрушение его роstralной трети вело к увеличению длительности обеих фаз сна. Изменение длительности парадоксального сна продолжалось в течение значительно более короткого времени, чем медленноволнового сна [429, 470]. Разрушение каудальной части приводило только к нарушению двигательного торможения: отсутствию расслабления шейных мышц — одного из компонентов парадоксального сна [301]. Однако морфофункциональная организация ГП значительно сложнее [110].

Блокирование норадренергических кортикопетальных путей при помощи ̢-оксидафа, ведущее к снижению содержания НА

Т а б л и ц а 4

Изменение различных фаз сна при воздействии на норадренергическую систему мозга

Вид воздействия	НА в мозгу	Длительность		
		парадоксального сна	бодрствования	медленноволнового сна
Разрушение ГП	Меньше	Увеличивается (1)	—	Увеличивается
Деструкция НА-системы 6-ОНДОФА	»	Уменьшается (4)	Уменьшается	Без изменений
		Увеличивается (1)	Увеличивается	Увеличивается Уменьшается
Резерпинизация	»	Уменьшается (2)	»	—
Депривация парадоксального сна	Больше	Увеличивается (2)	—	—

П р и м е ч а н и е. В скобках указано число наблюдений.

в промежуточном и конечном мозгу, сокращало период бодрствования на 20%, парадоксального сна — на 18%. Длительность периодов медленноволнового сна не изменялась [351]. Лидбринк [350] считает, что норадренергические нейроны ГП имеют важное значение для поддержания электроэнцефалографических коррелятов бодрствования.

Согласно другим данным [424], 6-оксидофамин, введенный в вентральный норадренергический пучок кошки, первоначально сопровождался уменьшением периода сна с быстрыми движениями глаз и глубокого медленноволнового сна, увеличением бодрствования и легкого медленноволнового сна. Однако при длительном действии 6-оксидофамина развивалась обратная реакция: увеличение длительности, а также числа периодов сна с быстрыми движениями глаз (табл. 4). Таким образом, выключение восходящей норадренергической системы мозга ведет к уменьшению содержания НА в мозгу и в большинстве случаев — к сокращению длительности парадоксальной фазы сна. Истощение запасов катехоламинов мозга при помощи резерпинизации приводило к уменьшению длительности парадоксального сна и увеличению периода бодрствования.

Увеличение частоты разрядов нейронов ГП в парадоксальную фазу совпадало с понто-коленчато-затылочными спайками и движениями глаз [166].

Введение НА вело сначала к укорочению, а через 30—60 мин — к значительному удлинению (до 15%) продолжительности сна с быстрыми движениями глаз, увеличивалась и продолжительность каждого эпизода. Отмечено снижение содержания НА в коре мозга кошек через 5 мин после начала парадоксальной фазы сна [501].

Амфетамин уменьшал длительность быстрого сна, глубокого сна с медленными волнами и увеличивал длительность спокойного бодрствования [424]. Внутрижелудочковое и внутриартериальное введение НА животным с плохо развитым ГЭБ приводило к возникновению сонливости [311]. Наркотический эффект от введения адреналина и НА обнаружен давно [344, 370]. Сноподобные состояния при введении НА или адреналина наблюдали у различных животных. У кошек и мышей при этом отмечался легкий паркоз [211]. У собак же наступал такой глубокий наркоз, что можно было спокойно производить хирургические манипуляции. При этом в ЭЭГ преобладали высоковольтные медленные волны. Однако введение в боковой желудочек кролика дофамина, НА и серотонина вызывало бодрствование от НА и дофамина и сонливость от серотонина [315]. У новорожденных цыплят, у которых ГЭБ в течение 4 недель еще не сформировалось, внутривенное введение адреналина также вызывало снотворный эффект, тогда как у взрослых при этом способе введения наблюдалось пробуждение. Полагают, что такое действие внутривенного введения адреналина не обусловлено его прямым влиянием на ретикулярную формацию, так как этот эффект не наблюдается, когда адреналин вводится в мозговое кровообращение непосредственно через сонную артерию и другие артерии мозга [211, 364].

Таким образом, НА (адреналин) оказывал противоположное влияние на процессы бодрствования и сна в зависимости от того, как он доставлялся к мозговым структурам. При введении внутрь мозговых желудочков наблюдался паркотический эффект, тогда как введение в кровяное русло (в/в) у взрослых животных приводило к противоположному влиянию. Действие этих веществ при введении в кровяное русло обусловлено, по-видимому, опосредованным влиянием через изменение состояния вегетативной нервной системы, поскольку ГЭБ у взрослых организмов, за исключением гипоталамуса, непроходим для этих веществ.

Роль НА в механизмах сна изучалась и в экспериментах с депривацией сна. Так, у взрослых крыс лишение сна приводит к увеличению концентрации НА в лобно-теменной области коры мозга [258]. После депривации парадоксального сна у крыс, уже через 3 ч эта фаза составляла 25% общего времени сна, вместо 5.7% в норме [553].

Возможно, что функция сна заключается в поддержании биохимического моноаминергического гомеостаза мозга, нарушение которого ведет к нарушениям поведения [394].

В наших исследованиях у кроликов с хронически вживленными в различные области мозга электродами для регистрации ЭЭГ при раздражении ГП с частотой 2—20 имп./с в течение 2—20 мин (длительность импульса — 1 мс, интенсивность — 6—12 В) наступало сноподобное состояние, при котором довольно интенсивные афферентные и болевые раздражения не приводили к каким-либо двигательным реакциям и пробуждению. Наиболее эффек-

тивными для индукции этого состояния оказались низкие частоты. На ЭЭГ при этом доминировала высоковольтная медленноволновая активность. Такое состояние возникало через 2—3 мин после начала стимуляции и длилось в течение всего времени стимуляции. У одного кролика после электростимуляции ГП неоднократно наблюдался переход медленноволновой фазы сна в сон парадоксальный, выразившийся в полном расслаблении шейных и других мышц. При этом животное валялось на бок и наступал сон, подобный парадоксальной фазе. На бодрствующих крысах длительная стимуляция ГП приводила иногда лишь к слабому дремотному состоянию, а чаще не наблюдалось эффекта. Различие в эффектах стимуляции ГП у кроликов и крыс, возможно, объясняется различием в нейронном составе ядра. Как было выше указано, у кроликов в отличие от крыс в ГП больше дофаминергических нейронов [237], хотя относительно их участия в механизмах сна имеются скудные данные [427]. Введение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов пропранолола (в/бр) также приводило к наступлению у кроликов снаподобного состояния.

Таким образом, стимуляция ГП вызывает снаподобное состояние, сопровождающееся преимущественно медленноволновой ЭЭГ-активностью.

Еще Гесс [265] нашел, что низкочастотная стимуляция определенной области таламуса приводит к засыпанию животного. После открытия активирующего влияния ретикулярной формации среднего мозга ей стали приписывать ведущую роль в регуляции сна и бодрствования. Однако вскоре выяснилось, что выключение ретикулярной формации, несмотря на появление на ЭЭГ медленных высоковольтных волн, характерных для сна, не приводило к засыпанию или выраженной сонливости. Зато выраженную сонливость эти авторы наблюдали при разрушении заднего гипоталамуса. Хотя в цикле сон—бодрствование участвуют специфические «центры», его регуляция осуществляется на уровне всей центральной нервной системы [451].

Бремер [154] считает, что у млекопитающих имеется три хорошо изученных гипногенных структуры мозга. Это — базальная преоптическая зона, бульбарная ретикулярная формация близ одиночного пучка (*tractus solitarius*) и ядра шва, содержащие серотониновые нейроны. Однако только первые две структуры являются истинно гипногенными, а третья главным образом поддерживает сон. Все указанные структуры связаны с медленноволновым сном. Структура считается гипногенной, если ее активация быстро и регулярно вызывает сон, а разрушение приводит к бессоннице или усилению бодрствующего состояния. Стимуляция гипногенных структур вызывала активную ингибицию ретикулярной активирующей системы. В наших исследованиях стимуляция ГП приводила к наступлению достаточно длительного снаподобного состояния у кроликов. Разрушение же этого ядра по данным одних исследователей уменьшает, по данным других —

увеличивает длительность бодрствования. Выключение норадренергической системы при помощи 6-оксидофамина приводило в основном к увеличению длительности бодрствования и уменьшению парадоксальной фазы сна. Резерпин также вызывал сокращение парадоксальной фазы сна, увеличение периода бодрствования. Однако причиной этого может быть понижение содержания не только норадреналина, но и других моноаминов. В то же время и НА при непосредственном действии на мозговые структуры оказывает снотворное влияние. Вероятно, определенные параметры стимуляции ГП могут вызвать значительное увеличение содержания НА в мозгу и как результат этого — гипногенный эффект.

Голубое пятно в определенной степени отвечает требованиям, предъявляемым к гипногенным структурам у кроликов. Однако индукцию сна у крыс вызвать не удалось. Из наших исследований следует также, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов вела к появлению медленноволнового сна. Это указывает на то, что активация ГП, возможно, ведет к блокаде  $\beta$ -адренорецепторов и появлению медленноволнового сна. Может возникнуть вопрос относительно того, как такая структура, как ГП, являющаяся частью системы самостимуляции (подкрепления), может вызвать сон. Здесь определенную роль, по-видимому, играют частота и другие параметры стимуляции. Отмечен, например, кратковременный сон (10 с) при стимуляции мамиллярных ядер гипоталамуса [114]. В регуляции цикла сон и бодрствование, как и в происхождении парадоксального сна, принимают участие также другие медиаторы. Так, Жуве [43] считает, что если серотонинергическая система служит для наступления медленноволнового сна и запуска парадоксального сна, то норадренергическая система обеспечивает процесс бодрствования и парадоксального сна.

Отмечена некоторая реципрокность между серотонином и НА-системой в регуляции цикла сон—бодрствование. Торможение синтеза серотонина и разрушение ядер шва ведет к бессоннице, а разрушение дорсального норадренергического пучка, ведущее к гиперсомнии, сопровождается увеличением длительности парадоксального сна (в 4 раза) и метаболизма серотонина, т. е. серотонин тормозит систему бодрствования.

Снижение активности серотонинергических нейронов при помощи введения ингибиторов в ядра шва вызывало уменьшение длительности парадоксального сна [302]. Хотя серотонин и участвует в регуляции обеих фаз сна, и в частности начала парадоксальной фазы, основные механизмы парадоксального сна обеспечиваются норадренергической системой, а также, возможно, как полагает Жуве [301], холинергической системой нейронов, расположенных в ГП. Показано, что холинолитики, введенные в это ядро (атропин, гемихолин), подавляют парадоксальный сон. Инъекция карбохола в гигантоклеточное ядро покрышки и окружающие структуры вело к увеличению длительности десинхронизи-



зированного сна и укорочению латенции его появления [111]. Введение атропина с  $\alpha$ -адреноблокатором фентоламином приводило к значительному уменьшению парадоксального сна. Только атропин не оказывал влияния на протекание сна, фентоламин без атропина стимулировал появление парадоксального сна. Эти данные также указывают на взаимодействие холинергических и адренергических систем в механизмах парадоксального сна [444]. Полагают, что ацетилхолин участвует в процессах регуляции как быстрого, так и медленного сна [197]. Некоторые факты указывают на взаимосвязь с циклом сон—бодрствование и дофамина. Обмен дофамина усиливается днем и уменьшается ночью ([427]).

К настоящему времени из мозговой ткани, крови, спинномозговой жидкости выделен ряд веществ — факторов сна, преимущественно белковой природы [390, 425, 545]. Однако все они (дельта-фактор, фактор S и др.) при введении вызывают медленно-волновой сон. Химическое же вещество, обуславливающее парадоксальный, быстрый сон, еще не выделено. Вероятно, в медленно-волновую фазу сна образуются факторы, активирующие механизмы парадоксальной фазы сна, на что указывает удлинение этой фазы после депривации парадоксального сна.

В пользу роли гуморальных факторов в развитии сна говорит возможность гуморального переноса состояния сна. Существует также мнение, что специфических передатчиков сна не существует, а сон — результат конвергирующих влияний определенных медиаторов [198].

Несмотря на все вышеприведенные исследования, нейрофизиологические механизмы парадоксального сна пока еще остаются неразрешенными. С одной стороны полагается, что норадренергическая система (голубое пятно) является генератором определенных сторон парадоксального сна (Жуве и соавт.). Согласно другой точке зрения ГП ингибирует запуск парадоксального сна, т. е. инактивация норадренергических механизмов ГП ведет к возникновению быстрого парадоксального сна [270], хотя, с другой стороны, как было указано выше, выключение НА-системы вело к укорочению длительности парадоксального сна. Предполагается, что эпизоды парадоксального сна возникают в результате реципрокного взаимодействия гигантоклеточного ядра ретикулярной формации и голубого пятна [111, 382, 383, 388]. В пользу последней точки зрения говорят некоторые данные. Блокада ретикулярной формации кзади от уровня красного ядра замораживанием приводила к десинхронизации электрической активности всех областей коры [502]. Следовательно, десинхронизация была результатом не активации ретикулярной формации, а, скорее, выключения тормозных влияний, идущих от нижележащих структур ствола, с относительным превалированием активирующих влияний с роstralных областей. Несмотря на десинхронизацию ЭЭГ, животные при этом находились в кома-

тожном состоянии, весьма сходном с состоянием при парадоксальной фазе сна.

Важную роль в норадренергических механизмах сна могут играть изменения гормональной активности гипоталамо-гипофизарной системы. Эффекты, сходные с разрушением ГП, наблюдались при гипофизэктомии [429]. Максимальная секреция АКГГ отмечена во время максимальной частоты и длительности сна с быстрыми движениями глаз.

Относительно функционального значения парадоксальной фазы имеется ряд предположений. Полагают, что парадоксальный сон играет важную роль в функциональном созревании центральной нервной системы [246]. Некоторые исследователи полагают, что во время парадоксальной фазы сна происходят восстановительные — репаративные процессы в отношении белков и РНК, а также катехоламинных ресурсов [516]. Синтез белка и РНК в мозгу при этом увеличивался [13, 295], а в медленноволновую фазу сна интенсивность белкового синтеза в корковых нейронах снижалась [88]. После лишения парадоксальной фазы сна происходило угнетение белкового синтеза в мозгу [28, 149]. Полагают также, что парадоксальная фаза сна играет важную роль в процессах закрепления информации, консолидации следов памяти. Во время этой фазы сна происходит отработка формирующихся на генетической основе программ поведения, отражающихся в сновидениях.

Если рассматривать сон как одну из форм адаптации организма к условиям окружающей среды, то понятно, что норадренергические механизмы, в значительной степени обуславливающие парадоксальный сон у теплокровных позвоночных (птицы, млекопитающие), играют также определенную роль в процессах их адаптации к окружающей среде.

## Глава VI

### РОЛЬ ПОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОЦЕССАХ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ

Нейромедиаторные системы головного мозга, очевидно, играют важнейшую роль в механизмах образования временных связей. Наиболее изученными в этом отношении являются холинергические механизмы мозга. Многочисленные данные, полученные в последние годы, указывают на участие также адренергических систем мозга в механизмах памяти, хотя некоторыми исследователями высказывалось мнение, что «если и есть цехолинергические механизмы памяти, то они не адренергические» [49].

В настоящее время полагается, что механизмы подкрепления имеют преимущественно адренергическую природу. Восходящая порадренергическая система мозга, стимуляция которой ведет к поведению самостимуляции, является, согласно гипотезе Кроу [181], частью общей положительной подкрепляющей системы, которая облегчает образование ассоциаций между нейтральными и подкрепляемыми элементами.

#### О порадренергической природе самостимуляции

Предполагается, что мозговым субстратом самостимуляции являются три катехоламиновые системы: мезо-лимбическая и интродриарная дофаминовые системы и дорсальная порадренергическая система, возникающая в голубом пятне [238]. На порадренергический механизм самостимуляции указывает ряд данных. Так, раздражение ГП и возникающего в нем дорсального порадренергического пучка импульсами соответствующих параметров вызывает реакцию самостимуляции [117, 169, 179, 462, 487].

Реакция самостимуляции, вызванная из ГП, усиливалась при интравентрикулярном введении стимулятора центральных адренергических синапсов — амфетамина и подавлялась при введении аденолитика — аминазина [454, 487]. Дисульфирам, ингибирующий дофамин- $\beta$ -гидроксилазу, уменьшал содержание НА в мозгу и снижал частоту самостимуляции у крыс [589]. Обнаружено также, что при самостимуляции содержание НА в мозгу уменьшается [196, 411]. После блокирования этой реакции диэтилкарбаматом она восстанавливалась при введении НА. Введение НА обычно усиливало реакцию самостимуляции [513]. Резерпин, истощающий запасы катехоламинов, в особенности НА, угнетал поведение самостимуляции. Торможение синтеза НА и блокада  $\alpha$ -адренорецепторов также ослабляли облегчающее действие амфетамина на самостимуляцию [513].

Имеются данные, показывающие, что самостимуляция может осуществляться и без ГП. Двустороннее разрушение ГП не исклю-

чало реакции самостимуляции, вызванной из вентральной к серому веществу области. Самостимуляция ГП сохранялась и после деструкции порадренергических аксонов 6-гидроксидофамином [170].

Установлено, что в гипоталамусе также имеются точки самостимуляции. Раздражение медиального переднемозгового пучка вело к усилению выделения НА из гипоталамуса [512]. При разрушении ГП наступало усиление самостимуляции, вызванной из постеродорсального гипоталамуса и медиального переднемозгового пучка. Увеличивалось и число нажатий на рычаг, что коррелировало с падением уровня НА в коре [208, 317].

В механизмах самостимуляции участвует и дофаминергическая система мозга [179]. Существует мнение, что действие дофамина даже более специфично для поведения самостимуляции, чем НА [462, 569]. Однако приведенные выше данные, а также ряд других исследований говорят в пользу гипотезы о НА-механизме реакции самораздражения. Ипсилатеральная перерезка дорсального и вентрального порадренергических трактов, введение 6-гидроксидофамина, блокада синтеза порадреналина — все это ведет к значительному уменьшению содержания НА, но не дофамина и почти полному угнетению реакции самораздражения черного вещества [136]. Введение дофамина в основном приводило к угнетению реакции самостимуляции [513]. Надо полагать, что центральный контроль самостимуляции зависит также от функционального состояния дофаминергической и серотонинергической систем [449].

Таким образом, большинство фактов указывает на преимущественно порадренергическую природу реакции самостимуляции и, следовательно, участие этой системы в положительном подкреплении.

### **Фармакология порадренергических механизмов обучения и памяти**

Изучение непосредственного влияния НА на процессы обучения и памяти затруднено, поскольку как адреналин, так и НА при системном введении почти не проходят через гематоэнцефалический барьер и наблюдаемые при этом эффекты являются опосредованными. Известно, что в зависимости от способа введения и дозы НА могут наблюдаться совершенно противоположные эффекты. Имеют значение также вид животного и рефлекс [49].

В большинстве исследований парентеральное введение НА (в/в, в/бр) приводило к угнетению двигательных и сложных пищевых условных рефлексов [36, 51]. Более противоречивы результаты влияния НА и адреналина на оборонительные условные рефлексы. Для изучения непосредственного действия НА на процессы обучения и памяти НА вводился в различные структуры мозга, а чаще — в его желудочки. Введение НА в медиальную

или дорсальную часть ретикулярной формации у кошек приводило к подавлению двигательных пищевых рефлексов, тогда как введение НА (10—15 мкг) в задний гипоталамус увеличивало оборонительные условные рефлексy, а при инъекции в область миндаины (3—5 мкг) повышался рефлекс нажима на рычаг для получения еды и снижался условный рефлекс, подкрепляемый водой [52, 252]. НА, введенный в боковой желудочек, увеличивал латентный период реакции избегания. Влияние ослаблялось фен-толаминам, но пропранолол и аминазин не влияли на эффект НА [82]. С другой стороны, блокада  $\beta$ -адренорецепторов при системном введении пропранолола и оксипролола, а также введение в ретикулярную формацию тормозили выработку реакции избегания и обучения в лабиринте, но не влияли на сохранность угашения реакции. При введении блокаторов в медиальный переднемозговой пучок, латеральный гипоталамус и ядра шва такого эффекта не наблюдали [276]. Интравентрикулярное введение НА (1 мкг) улучшало сохранение навыка питья из попки, но не влияло на условный рефлекс пассивного избегания, тогда как введение дофамина (0.1 мкг) действовало в обратном направлении [259].

При выработке и воспроизведении условных рефлексов наблюдались изменения содержания НА в мозгу. При эмоционально положительном (пищевом) подкреплении повышение содержания НА и серотонина в мозгу крыс выражено больше, чем при эмоционально отрицательном (болевым) подкреплении [19, 98]. Воспроизведение условной реакции избегания сопровождалось уменьшением содержания НА в лимбической системе и переднем гипоталамусе. Воспроизведение же реакции избегания в челночной камере не сопровождалось изменением содержания НА [47, 55].

Один из выводов, который можно сделать из вышеприведенных работ, это то, что характер действия НА и его уровень в мозгу зависят от мотивации, от эмоционального знака подкрепления [31, 259].

Большая часть исследований, посвященных изучению роли НА в механизмах поведения и памяти, проведена с использованием фармакологических веществ, действующих на процессы синтеза и распада НА, на процессы его высвобождения и хранения в мозгу [49]. Так, метил-п-тирозин, уменьшающий содержание норадреналина (катехоламинов) за счет угнетения активности фермента тирозин-гидроксилазы, вызывает угнетение условных рефлексов [392]. Ингибция дофамин- $\beta$ -гидроксилазы дисульфирамом ведет к нарушению условнорефлекторной деятельности, выражающейся чаще всего в ее угнетении [569]. Значительно замедлялась выработка условного рефлекса активного избегания, а также замедлялась выработка оборонительного рефлекса пассивного избегания [68].

В исследованиях Кругликова и соавт. [61] обнаружено, что дисульфирам нарушает выработку оборонительных и пищевых

условных рефлексов, причем степень нарушений их зависит от сложности рефлекса. Подавлению активности дофамин- $\beta$ -оксидазы вело к угнетению рефлекса избегания через 2 ч после введения, но не через 4 и более часов, несмотря на то, что содержание НА в мозгу через 8 ч после введения было еще ниже [104]. Другой ингибитор дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, вызывающий снижение концентрации НА в мозгу, диэтилдитиокарбамат (1200 мг/кг/в/бр) ухудшал закрепление навыка избегания освещенного хода в Т-образном лабиринте, но не влиял на закрепление условных рефлексов избегания побегом в определенную ветвь лабиринта [255]. Предполагают, что этот препарат влияет на процессы консолидации памяти в течение 2—4 ч после обучения [421]. Однако имеются серьезные возражения относительно механизма действия диэтилдитиокарбамата, который может вызвать нарушения процесса консолидации за счет того, что он вызывает судорожную активность [61, 384].

Блокада обратного всасывания НА хлоримипраминном уменьшала эффект угнетения навыка побегом за пищевым вознаграждением [201].

В многочисленных исследованиях было показано, что уменьшение содержания НА в мозгу с помощью резерпина, вызывающего опустошение депо катехоламинов и серотонина, приводило к угнетению условно-рефлекторной деятельности у всех исследованных животных. Следует отметить, что резерпин в дозах, не влияющих на пищевые условные рефлексы, тормозил оборонительные рефлексы [557].

В наших исследованиях [94] также было изучено влияние резерпинизации на процесс обучения избегания электрического тока. У контрольной группы крыс уже на 2—3-й дни тренировки в Т-образном лабиринте наблюдалось полное обучение реакции избегания тока в виде побегом животного в безопасное от удара место. Экспериментальной группе крыс в течение трех дней внутримышечно вводился резерпин (1 мг/кг). Большинство животных, получавших резерпин при включении электрического раздражения, не совершало побегом по лабиринту. Они реагировали на раздражение, но не могли избавиться от него. Обучения не наступало при тренировке и в течение 4—5 дней. Однако результаты экспериментов с резерпином нельзя целиком отнести за счет уменьшения содержания только НА, поскольку происходят сдвиги в содержании всех моноаминов, хотя и в меньшей степени.

Из приведенных данных видно, что угнетение синтеза НА или истощение его запасов в мозгу в большинстве случаев затрудняло или нарушало выработку и закрепление условных рефлексов.

Менее четкие данные получены при воздействии веществами, вызывающими повышение содержания НА в мозгу. Отмечена связь между большим количеством НА в гиппокампе и коре мы-

шей с их высокой обучаемостью [306]. Внутривенное введение стимулятора адренергических систем мозга d-амфетамин (2 мг/кг) сразу после обучения мышей реакции избегания электрического раздражения приводило к развитию ретроградной амнезии через 24 и 96 ч, тогда как введение препаратов через 1 мин после выработки реакции не вызывало амнезии. Не наступало амнезии — питьевого условного рефлекса — при введении амфетамина и сразу после выработки рефлекса [292].

Ингибирование активности фермента MAO, которое также ведет к повышению содержания НА и других моноаминов за счет задержки их разрушения, приводило к угнетению условных оборонительных рефлексов у крыс [537] и увеличению положительных условных рефлексов у собак [49]. В зависимости от дозы некоторые ингибиторы MAO оказывали различное влияние на условные рефлексы. Интерпретация данных с применением ингибиторов MAO несколько затруднена тем, что они вызывают изменение уровня не только НА и других катехоламинов, но и серотонина, и нередко больше последнего.

Повышение содержания НА в мозгу при введении его предшественников сопровождалось значительным улучшением обучения при болевом подкреплении и не оказывало существенного влияния на обучение при пищевом подкреплении. Повышение содержания серотонина с помощью его предшественника 5-окситриптофана вызывало обратные эффекты: облегчение обучения при пищевом подкреплении и ухудшение при оборонительном [31].

Таким образом, данные исследований с повышением содержания в мозгу НА не позволяют прийти к какому-либо однозначному заключению относительно влияния НА на процессы обучения и памяти, хотя имеется тенденция к улучшению при этом выработки навыков с эмоционально-отрицательным подкреплением. Расхождения в результатах, вероятно, обусловлены различными факторами: дозой вводимого вещества, изменением содержания не только НА при применении большинства фармакологических препаратов. Особенно четко видно это из сравнения приведенных выше двух работ: Тиншот и Громовой и Семеновой. Так, наблюдаемые первым автором эффекты ингибирования MAO, скорее, были обусловлены серотонином, чем норадреналином, как это следует из второй работы.

Интересно, что блокатор  $\beta$ -адренорецепторов пропранолол вызывал эффект, подобный торможению биосинтеза норадреналина: его введение через 5 мин после обучения ослабляло навык через 1—7 дней, а введение через 1 и 3 дня после обучения вызывало амнезию [171].

Полагают, что в организации центрального механизма рефлекса избегания участвуют как норадренергические, так и дофаминергические механизмы. Блокада как адренорецепторов, так и дофаминовой системы полностью тормозила условный рефлекс избегания [438].

## Эксперименты с 6-оксидофамином

В последние годы открытие способности 6-оксидофаминна вызывать избирательную дегенерацию преимущественно норадренергической системы мозга и падение уровня НА в мозгу дало в руки исследователей удобный инструмент для изучения роли этой системы в механизмах поведения, обучения и памяти.

Введение 6-оксидофаминна вело к значительному ухудшению реакции избегания болевого раздражения. Особенно значительно нарушались сложные навыки [193]. Затруднялась и выработка навыка избегания в челючной камере при введении в желудочки мозга 6-оксидофаминна в комбинации с паргилином (табл. 5). Заметно уменьшилась при этом скорость выработки навыка пассивного избегания [407]. Резко нарушалось обучение условной реакции избегания электрических ударов вспрыгиванием на стержень в ответ на условный световой стимул при интравентрикулярном введении [438]. Выработка реакции избегания в челючной камере значительно ухудшилась при введении 6-оксидофаминна в полосатое тело, а инъекция в черную субстанцию нарушала выработку и воспроизведение уже выработанного оборонительного условного рефлекса. Полагают, что нарушения, вызванные введением 6-оксидофаминна в полосатое тело и черную субстанцию, обусловлены падением уровня не НА, а дофамина [213, 400].

Приведенные данные показывают, что 6-оксидофамин вызывает ухудшение выработки активного и пассивного избегания. Однако в ряде исследований получен и обратный эффект. Введение 6-оксидофаминна в дорсальный норадренергический пучок ускоряло обучение реакции избегания электрического тока в опытах на крысах [376]. Отмечено также ускорение выработки реакции и двустороннего избегания [408]. Выключение норадренергической системы 6-оксидофамином (табл. 5) замедляло угашение навыков и затрудняло формирование дифференцировок [375, 379]. С другой стороны, при введении 6-оксидофаминна в дорсальный норадренергический пучок выработка навыков с пищевым подкреплением не нарушалась [288, 378, 456].

Введение 6-гидроксидофаминна в дорсальный норадренергический пучок или разрушение дорсального и вентрального пучков, ведущее к падению уровня НА в коре мозга на 96% и в гипоталамусе на 57%, существенно не влияло на выработку и сохранение условной реакции избегания [408]. Если введение 6-оксидофаминна сопровождалось адреналэктомией, то выработка и сохранение условного рефлекса избегания сильно нарушались, а кортикостерон предотвращал этот эффект. Только адреналэктомия не влияла на выработку, но ухудшала сохранение условного рефлекса избегания тока [408, 455].

Полагается, что кортикостероиды накапливаются в гиппокампе, который имеет важное значение для обучения, и здесь на гишо-



Таблица 5

Влияние введения 6-оксидофамина на процессы обучения

Место введения	Навык		Следовые процессы	Литературный источник
	пищевой	оборонительный (реакция избегания)		
Дорсальный пучок	—	Ускорение	Замедление угашения	[376]
	Без изменений	—	То же	[377]
	—	Ухудшение	—	[193]
	Без изменений	—	Замедление угашения	[288]
	То же	—	—	[456]
ГП	—	Ухудшение	Ухудшение	[182]
Внутрицистернальное	—	»	Без изменений	[407]
Внутрижелудочковое	—	»	—	[438]
Полосатое тело	—	»	—	[400]
Дорсальный тракт	—	Нет изменений, ускорение	—	[408]

кампальных нейронах взаимодействуют с норадренергическими нейронами.

Из приведенного видно, что в большинстве исследований с 6-оксидофамином наблюдалось ухудшение выработки навыка избегания. По-видимому, в характере эффектов определенную роль играет и место введения. Так, при введении в дорсальный норадренергический пучок наблюдается не ухудшение навыка избегания, а нередко даже ускорение его выработки; навыки же с пищевым подкреплением не нарушались. 6-оксидофамин замедляет угашение, ухудшает дифференцировки и сохранение навыка. Инъекция в полосатое тело и черную субстанцию вызывала нарушение реакции избегания благодаря снижению уровня дофамина. Адреналовая система играет определенную роль в процессах выработки и сохранения навыка избегания.

### Разрушение голубого пятна и восходящих норадренергических пучков

Эксперименты с электролитическим разрушением голубого пятна и восходящих путей имеют определенные преимущества перед фармакологическими методами изучения роли норадренергических структур в мозговых механизмах. Билатеральное разрушение голубого пятна у крыс замедляло побегку или почти полностью исключало ее [180]; нарушалась и способность к обучению в лабиринте [490, 548]. Заметное удлинение времени побегки крыс

в Т-образном лабиринте в ответ на электрический удар после двустороннего электролитического разрушения ГП наблюдалось и в наших исследованиях [91]. Очень сильно замедлялась выработка двустороннего избегания и нарушалась выработка сложных двигательно-пищевых цепных рефлексов. Выработка простых оборонительных рефлексов в Т-образном лабиринте не нарушалась [61], т. е. разрушение ГП влияло на выработку условного рефлекса в зависимости от его сложности. При электролитическом разрушении дорсальных норадренергических путей у крыс условный рефлекс пассивного избегания темной камеры не вырабатывался [10]. Заметное нарушение способности к обучению отмечалось при разрушении медиального переднемозгового пучка. Ильюченков и соавт. [48] отмечали резкое нарушение условной реакции пассивного избегания после двусторонней коагуляции дорсальных и вентральных норадренергических путей. Ряд исследователей не нашли значительных нарушений активного и пассивного избегания после двустороннего разрушения ГП [61, 108, 456].

В отличие от влияния разрушения ГП или дорсального норадренергического пучка на навык избегания процесс обучения крыс при положительном пищевом подкреплении или не изменялся, или слегка ускорялся [116]. В частности, навык нажатия на педаль при пищевом подкреплении не изменялся, отмечалась лишь некоторая задержка в уменьшении времени побежки в L-образной камере с положительным пищевым подкреплением. Содержание НА в мозгу при этом уменьшалось на 70—80% [116, 456].

Выключение ГП или дорсального норадренергического пучка влияло также на процессы угашения и сохранения условных реакций. Односторонние разрушения ГП у мышей, сопровождающиеся через 40 ч электрошоком, приводили к исчезновению у них реакции избегания. Нанесение электрошока через 7 дней после разрушения ГП не влияло на поведение избегания [479]. Коагуляция ГП у мышей сразу после обучения реакции избегания не вызывала нарушения реакции через 48 ч. Однако транскорнеальные судороги, вызванные через 40 ч после обучения, вызывали амнезию у мышей с разрушенными ГП, но не вызывали нарушений навыка у интактных животных. Амнезия не наблюдалась у животных с разрушенными ГП, если судороги вызывались через неделю после обучения [579, 580]. При одностороннем разрушении ГП наступала амнезия. Через 14 дней после тренировки электрошоком не вызывал амнезии у животных с разрушенным ГП [579], что указывает на участие ГП в регуляции консолидации памяти.

Разрушение дорсальных и вентральных путей нарушало воспроизведение навыка пассивного избегания. Через 1 мес после выключения обоих норадренергических путей латентный период побежки в темную половину камеры был резко увеличен [47].

При двустороннем разрушении дорсального тракта скорость угашения навыка нажатия на рычаг при пищевом подкреплении

была выше, чем у контрольных животных. После двустороннего электролитического повреждения вентрального норадренергического пучка выработка реакции двустороннего избегания облегчалась. Латентный период реакции и сохранение навыка через 14 дней после обучения не отличалось от контроля. На основании этих данных делается предположение, что функции вентрального и дорсального норадренергического пучка противоположны [323].

### Взаимодействие норадренергической системы с другими медиаторными системами

Основные процессы, лежащие в основе поведения, обучения и формирования энграмм, обеспечиваются благодаря взаимодействию различных медиаторных систем. В ряде исследований было показано, что катехоламины и серотонин оказывают регулирующее влияние на эффективность холинергических синапсов [348]. Холиночувствительность корковых и гиппокампальных нейронов при стимуляции ГП изменялась: усиливались как активационные, так и тормозные реакции. Исходя из того, что холиночувствительность этих нейронов изменяется и при выработке условного рефлекса, допускается участие дорсального норадренергического пучка, возникающего в ГП, в механизмах повышения холиночувствительности нейронов при выработке условного рефлекса [60].

Изменение (уменьшение) пороговой дозы скополамина, блокирующего холинорецепторы, для получения ампепп у крыс с разрушенным ГП по сравнению с контрольными животными также указывает на модулирующее влияние норадренергической системы на холинергическую [69]. НА, а также дофамин и серотонин угнетали реакции нейронов наружного коленчатого тела, вызванные ионофоретическим введением ацетилхолина при раздражении зрительных путей [432]. По данным Ильюченка и соавт. [47], введение блокатора ацетилхолинэстеразы галантамина (10 мг/кг) значительно улучшало выработку условной реакции пассивного избегания, резко нарушенной после билатеральной коагуляции дорсальных и вентральных норадренергических путей. Предполагается, что указанный эффект обусловлен компенсаторным усилением активности холинергической системы. Подтверждаются данные о том, что НА тормозит выделение ацетилхолина в коре мозга [555]. Наблюдалось также повышение порога и снижение частоты самостимуляции после введения эзерина, обладающего центральным холинергическим действием [510].

Различные моноаминергические системы включаются в различные фазы формирования, фиксации, сохранения и воспроизведения энграммы. Так, предполагается [61], что к механизму консолидации более причастны серотонинергические механизмы. При разрушении дофаминергической системы снижается процесс

угашения ориентировочной реакции и ослабляется прочность временных связей. Эмоционально положительные состояния связываются с активностью серотонинергической системы, эмоционально отрицательные — с преобладающей активностью катехоламинергических систем [30]. Выключение серотонинергической системы электролитическим разрушением ядра шва резко нарушало обучение на пищевом подкреплении и не влияло на выработку реакции при болевом подкреплении. Обратные отношения наблюдались при разрушении ГП [79].

Имеется определенная противоречивость в результатах исследований по влиянию содержания НА на выработку и фиксацию условных рефлексов. Общим для всех вышеприведенных фармакофизиологических исследований является зависимость влияния повышения или понижения содержания НА в мозгу от эмоционального знака подкрепления. В большинстве исследований уменьшение содержания НА в мозгу сопровождалось ухудшением выработки условных рефлексов, тогда как выработка навыков с пищевым подкреплением при этом или не изменялась, или облегчалась. Уменьшение содержания в мозгу НА вело к замедлению процессов угашения условных рефлексов.

Таким образом, можно полагать, что норадренергическая система играет определенную роль в процессах обучения, особенно в процессах образования навыков с отрицательным эмоциональным подкреплением. Однако не исключено, что некоторые эффекты влияния уменьшения содержания НА в мозгу на процессы обучения, вероятно, можно объяснить первичными нарушениями поведения. При уменьшении содержания НА в мозгу усиливалось агрессивное поведение [322, 534], что могло ухудшить выработку реакции избегания, а блокирование центра насыщения и гиперфагия [122] могли быть причиной нередко наблюдаемого при уменьшении содержания НА облегчения выработки навыка с пищевым подкреплением. Однако введение 6-оксидофамина в желудочки мозга могло полностью исключить пищевое и питьевое поведение крыс, вызванное самостимуляцией гипоталамуса, причем сама стимуляция полностью прекращалась через 5—6 дней и частично восстанавливалась к 55-му дню [433].

Замедление процесса угашения рефлексорных навыков, замедление выработки зрительных дифференцировок, а также повышение исследовательского поведения указывают на нарушение (ослабление) процессов торможения при снижении содержания НА в мозгу. Экклс считает, что процессы торможения играют важную роль в механизмах обучения и памяти [200]. Имеются доказательства важной роли норадренергической системы в морфологических и функциональных пластических перестройках. На модели монокулярной депривации в раннем онтогенезе, ведущей к перестройке нейронных отношений зрительной коры с бинокулярных на монокулярные, показано, что ГП и НА играют важную роль в этих пластических перестройках [430]. Обнаружено, что при

обучении и стимуляции фенамином (2—5 мг/кг) наступает развитие и усложнение ультраструктуры шишков. Через 5 ч после обучения устанавливаются многочисленные аксодендритные синапсы, а в постсинаптических структурах появляется большое число полисом и рибосом [62, 65]. Увеличивается протяженность активных зон в синапсах. В постсинаптической области отмечается массовое развитие шишковидных аппаратов — мембранных комплексов, где возможна запись энграмм.

Что касается участия норадренергической системы в регуляции консолидации памяти, то имеется точка зрения [61], что норадренергические механизмы мозга больше причастны к формированию, чем фиксации временных связей, хотя нет оснований полностью исключать участие катехоламинов в процессе консолидации и нет оснований и преувеличивать их роль в этом процессе. Ряд авторов придерживаются мнения Кроу [179], что тракты, ответственные за поведение самостимуляции, активируются при консолидации памяти. Считают, что активация этих путей приводит к биохимическим изменениям, формирующим долгосрочную память [472]. Существует также мнение, что восходящая норадренергическая система не играет главенствующей роли в механизмах обучения и подкрепления и что более важным, в частности в выработке реакции избегания, является взаимодействие норадренергической системы с гипофизарно-адреналовой системой, которое реализуется на уровне клеточных элементов гиппокампа [408, 455].

Многочисленные эксперименты последних лет указывают на участие гипофизарных гормонов (АКТГ, вазопрессин, окситоцин и др.) в процессах обучения и запоминания, главным образом избегательного поведения и парадоксальной фазы сна [8, 129, 192]. Полагается, что влияние этих гормонов опосредуется через норадренергическую систему и в случае амнезии [445]. Возможно, норадренергическая система участвует в запуске синтеза некоторых пептидных гормонов гипофиза и рилизинг-факторов гипоталамуса. Не исключается также возможность того, что порадренергические стимулы запускают синтез специфических нейропептидов памяти нейрогипофизарного происхождения, участвующих в консолидации и хранении памяти. Эндогенные олигопептиды, как полагают, или являются нейромедиаторами, или играют нейромодуляторную роль [8]. Показано, что гипофизарные гормоны — АКТГ, вазопрессин, меланоцитстимулирующий гормон — ускоряют процессы обучения и сохранения навыков. Эти гормоны по-разному влияют на указанные процессы. АКТГ и меланоцитстимулирующий гормон имеют очень кратковременное действие на обучение, тогда как вазопрессин оказывает выраженное действие на консолидацию и длительное сохранение памяти. Введение антисыворотки к вазопрессину вело к временной амнезии. Предполагают, что аналоги АКТГ ускоряют освобождение из депо катехоламинов или прямо оказывают влияние на метаболизм НА [527]. Высокий уровень АКТГ коррелировал с успешностью пас-

сивного избегания и началом выработки активного избегания, тогда как вазопрессин и мелатонинстимулирующий гормон не оказывали существенного влияния на поведение избегания. Однако с помощью антител к указанным гормонам выявлено, что АКТГ и мелатонинстимулирующий гормон регулируют процесс извлечения имеющейся информации, а вазопрессин — кроме этого еще и запись информации [550]. Существует предположение, что вазопрессин модулирует норадренергические механизмы, участвующие в консолидации памяти [150, 450].

В пользу участия норадренергических механизмов в консолидации следа говорят также данные о том, что фиксация следа памяти происходит в парадоксальную фазу сна, которая обеспечивается главным образом норадренергическими механизмами. Так, показано, что депривация парадоксальной фазы сна значительно уменьшает способность к сохранению условных рефлексов, хотя способность к выработке условных рефлексов при этом не меняется [338]. Имеется положительная связь между уровнем научения и количеством последующего парадоксального сна, в частности, каждая следующая новая задача сопровождается новым увеличением парадоксального сна [261].

Заслуживает внимания также амнезирующий эффект блокатора  $\beta$ -адренорецепторов пропранолола через 1 и 3 дня после обучения [171]. Эти эксперименты указывают на участие адренергических механизмов в процессе консолидации и хранения следов памяти. В этой связи следует упомянуть также о возможном адренергическом механизме амнезирующего действия пуромицина и циклогексамида [445].

## Глава VII

### НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА В ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗЕ

Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин), по-видимому, являются очень рано возникшими в эволюции химическими раздражителями протоплазмы и регуляторами происходящих в ней процессов [87]. Они обнаружены в растениях, микробах, у простейших, не обладающих нервной системой, и играют у этих организмов определенную роль. НА и адреналин найдены в различных органах беспозвоночных, низших и высших позвоночных. Они обнаружены также на самых ранних донервных стадиях эмбриогенеза. Уже дробящаяся яйцеклетка содержит полные медиаторные комплексы катехоламинов. Бузников [17] считает, что ранний эмбриогенез у представителей любых многоклеточных животных сопровождается синтезом будущих медиаторов. В примитивной нервной системе простых организмов (пиявки, насекомые, улитки), беспозвоночных и низших позвоночных (круглоротые, рыбы и т. д.) также обнаруживаются НА, адреналин и соответствующие рецепторы [81—86]. Предполагается, что на разных этапах эволюции, возможно, они несут различные функции.

НА широко распространен в центральной нервной системе млекопитающих. У крыс [186, 413], а затем и других млекопитающих с помощью флюоресцентной микроскопии была открыта норадренергическая система мозга. При исследовании онто- и филогенеза катехоламинергических систем мозга в основном использовались гистоморфологические, гистохимические и биохимические методы исследования и почти отсутствуют электрофизиологические и поведенческие подходы, которые позволили бы выявить характер действия и функциональное значение этой медиаторной системы на различных уровнях развития животных.

С помощью этих методов изучалось распространение медиаторов, в частности НА, в различных структурах мозга в различные сроки индивидуального развития животного, а также проводилось сравнительное исследование содержания и распределения НА у различных животных. Следует отметить, что, например, сравнительное изучение содержания НА для исследования его роли в эволюции функций нервной системы может полностью оправдать себя лишь при изучении высших позвоночных, у которых адренергический механизм передачи нервных влияний осуществляется в основном при помощи НА, являющегося медиатором постганглионарных симпатических волокон и некоторых центральных синапсов. У некоторых низших позвоночных, например амфибий, такую роль играет адреналин. На разных стадиях филогенеза адренергический механизм передачи нервных влияний, по-видимому, осуществляется при помощи разных адреналиноподобных химических агентов [59].

Для изучения развития медиаторной системы необходимо изучение не только содержания и распределения медиаторов, но и других компонентов медиаторной системы — энзимов, участвующих в синтезе и распаде медиатора, а также развития адренергических рецепторов. Однако систематических исследований в этом направлении имеется очень мало.

### Онтогенез порадрергической системы

НА обнаружен в мозгу позвоночных в самые ранние сроки пренатального развития, в частности в эмбрионах кур, крыс и человека [21, 175, 403]. Он обнаружен уже в головном мозгу 15-дневных крысиных эмбрионов, и с возрастом его концентрация возрастает, особенно резко к концу эмбрионального периода. На основании фармакологического анализа авторы приходят к заключению, что у 18-дневных плодов регуляция обмена НА и дофамина в мозгу в основном сформирована. У крыс и мышей ГП, откуда возникают порадрергические волокна, формируется начиная с 10-го дня внутриутробной жизни и на 12—20-й день достигает хорошего развития. К 20-му дню у плода ГП уже устанавливается связь с задним гипоталамусом и мозжечком, в то время как кора мозга, зубчатая извилина гиппокампа полностью иннервируются порадрергическими волокнами лишь в течение 5 недель после рождения [362]. В постнатальном периоде до 17-го дня наблюдалось увеличение интенсивности флюоресценции, а между 5-м и 15-м, 30-м и 60-м днями сильно возрастал синаптогенез [336].

Изучение распределения НА в ранние сроки постнатального онтогенеза (4-й, 14-й, 28-й дни) крыс показало, что норадреналиновые нейроны обнаруживаются в коре и стволе уже в 4-дневном возрасте. В дисцефальной же области норадреналиновые нейроны не появлялись до 28-го дня [305]. С помощью фармакологического подхода найдено, что катехоламиновые нейроны у новорожденных (включая первую неделю) биохимически дифференцированы [362]. Показано, что при рождении крысят содержащая дофамин система более развита, чем содержащая НА, хотя у крыс различного возраста распределение последнего значительно меняется (табл. 6).

Наибольшее увеличение содержания норадреналина с возрастом обнаружено у крыс в промежуточном мозгу, несколько меньше — в нижней части ствола, лимбической коре и полосатом теле, неокортексе и мозжечке. Полагается, что иннервация моноаминергических нейронов в головном мозгу с возрастом усиливается. Основная масса нейронов, содержащих НА, а также серотонин находятся в гипоталамусе и лимбической коре — полосатом теле [404]. На 20-й день жизни крыс количество норадреналина возрастало в гипоталамусе на 30—70%, в среднем мозгу — в 1.5—2. раза, в надпочечниках — до 20%, тогда как на 31-й



Т а б л и ц а 6

Региональное распределение катехоламинов в мозгу новорожденных и зрелых крыс [175]

Область мозга	Норадреналин, пг/мг веса ткани		Дофамин, пг/мг веса ткани	
	новорожденные	зрелые	новорожденные	зрелые
Кора больших полушарий (париектальная)	53	354	—	—
Мозжечок	172	324	—	—
Полосатое тело	264	350	1050	8070
Гипоталамус	192	1962	211	580
Средний мозг—таламус	192	560	211	155
Продолговатый мозг—мост	297	821	—	—

день (момент прекращения кормления материнским молоком) уровень НА возрастал в 3.4 и 2.5 раза соответственно. Уровень, наблюдаемый в зрелом организме крысы, достигался к 60-му дню жизни [402].

Введение 6-оксидофамина новорожденным крысам (100 мг/кг в/бр) оказывало специфическое влияние на норадренергические нейроны определенных структур мозга и вызывало избирательную деструкцию окончаний. Если в коре мозга, гиппокампе, мозжечке и спинном мозгу уровень НА резко падал (в 3—6 раз), то в стволе и среднем мозгу он оказывался выше в 2 раза. Это показывает, что страдают не тела НА-содержащих нейронов в ГП, а их нервные окончания в других структурах [533]. Эти изменения сохранились до 13 мес, с максимумом снижения уровня на 14-й неделе [299, 500].

Показано также, что 6-оксидофамин в зависимости от периода развития нервной системы может по-разному влиять на обмен НА в различных отделах головного мозга. 6-оксидофамин не оказывал никакого влияния на регуляцию сна у 1—2-недельных, но уменьшал долю парадоксального сна у 5-недельных котят, т. е. функциональное созревание норадренергической системы происходит между 3-й и 5-й неделями после рождения [329]. При его введении в пренатальном периоде и до 10-го дня постнатального периода содержание НА в стволе возрастало. А если он вводился на 13-й день и в более поздние сроки постнатального периода, содержание НА в стволе снижалось. Однако в обоих случаях, т. е. при введении 6-оксидофамина как в пре-, так и в постнатальном периодах (до 20-го дня), наступало снижение содержания норадреналина в конечном мозгу [576].

В отличие от нейрохимических исследований, где можно было исследовать лишь уровень НА и других биогенных аминов в различных довольно обширных областях мозга, гистохимическая техника позволила избирательно исследовать становление и раз-

витие норадренергической системы, четко определить ее проекции в различные структурные образования.

У новорожденных дофаминовые нейроны более развиты морфологически, чем НА-содержащие, а последние более развиты, чем серотонинсодержащие нейроны. Нарастание содержания всех трех аминов шло параллельно морфологическому развитию и увеличению количества синтезирующих ферментов. Пролиферация аксонных терминалей была наивысшей для НА-содержащих нейронов (а также серотонин) в течение трех недель после рождения. Пролиферация появлялась в различной степени в различных частях мозга. Реакции моноаминсодержащих нейронов новорожденных на фармакологические воздействия — ингибцию МАО пиперазином и блокирование обратного поглощения резерпином — были одинаковы с реакциями взрослых крыс, следовательно, эти нейроны у новорожденных были биохимически дифференцированы до окончания их морфологического развития [362]. Крысы рождаются нейробиологически и поведенчески незрелыми, и в центральной нервной системе нейрональный и глиальный рост и дифференцировка являются преимущественно постнатальными функциями.

В синапсоматах ствола, полушарий, гипоталамуса и полосатого тела однодневных крыс обнаружено большое количество незрелых моноаминергических терминалей по сравнению со взрослыми [307]. В коре мозжечка крыс окончания норадренергических волокон обнаружены с момента их рождения. Их плотность значительно увеличивалась в течение одной недели и достигала уровня взрослых животных через 4—5 недель. Полагают, что норадренергические волокна в раннем постнатальном онтогенезе влияют на развитие других нейрональных элементов [573].

Содержание НА в головном мозгу (полушария и мозжечок) у цыплят уменьшалось перед вылупливанием, оставаясь на этом уровне до года после вылупливания, а затем повышалось. Повышение общего НА может отражать изменения в процессах сохранения этого вещества, на что указывает угнетение накопления НА в срезах мозга кур от года и старше. Полагается, что с возрастом роль адренергической передачи повышается, в то время как холинергический механизм в нервной системе с возрастом угнетается [21].

Как видно из вышеприведенных работ, исследования онтогенетического развития норадренергической системы мозга проведены почти исключительно на крысах. Лишь единичные наблюдения были осуществлены на других позвоночных и млекопитающих, в частности на кроликах и кошках, обезьянах и человеческом мозге.

Для постнатального периода характерны усиление синаптогенеза, установление норадренергической иннервации коры и зубчатой извилины гиппокампа. С возрастом норадренергическая иннервация мозговых структур усиливается.

## Норадренергическая система мозга в филогенезе

В мозгу круглоротых (миноги) и хрящевых рыб (скат, катрап) НА имеется в небольших количествах, причем его содержится меньше, чем адреналина. У пресноводных костистых рыб (карап) в мозгу и в других органах содержалось больше НА, чем адреналина [81].

У некоторых хрящевых рыб (акула) нет образования, аналогичного голубому пятну, дающему начало норадренергическим проекциям мозга, хотя уже четко организованы, например, ядра шва. Нет такого образования и у амфибий — аксолотля и лягушки [419, 568]. Однако у лягушек уже в определенном периоде эмбрионального развития в ряде областей мозга обнаруживаются катехоламинсодержащие тела клеток, а также первые волокна, распределение которых имеет заметное сходство с локализацией и распределением катехоламиновых (норадренергических) структур у млекопитающих. Так, катехоламинсодержащие клеточные тела выявлены в ретикулярном ядре среднего мозга, сером бугре, обонятельной луковице, в дорсолатеральных областях продолговатого мозга и преоптической зоне [133].

В различных областях мозга рептилий (черепаха) обнаружены катехоламинергические (дофамин + норадреналин) окончания волокон, которые возникают преимущественно от тел клеток, расположенных в стволе мозга и в гипоталамусе. Катехоламиновые окончания были обнаружены в перегородке, корковых полях, таламусе, гипоталамусе, среднем и продолговатом мозгу, но не найдены в мозжечке. В целом отмечено некоторое сходство с распределением катехоламинов в мозгу черепахи и крысы. Однако без дополнительных процедур катехоламиновые аксоны при флюоресцентной микроскопии выявлялись с трудом, что обусловлено низким содержанием моноаминов. Поэтому авторы полагают, что довольно рискованно в настоящее время тесно связывать различные поля, содержащие моноаминовые нервные окончания, описанные выше со специфическими моноаминовыми клеточными группами [426]. Распределение моноаминосодержащих нервных терминалей на уровне диэнцефалона и среднего мозга у черепах довольно сходно с распределением в тех же областях мозга у ящериц [134].

Голубое пятно или его аналог обнаружены у птиц. Это ядро описано у попугая и голубя. Однако в отличие от более высокоорганизованных животных норадренергическая иннервация мозжечка у попугая возникает преимущественно из вентрального тегментума, а не ГП. Полагают, что развитие корковых полей-мишеней идет параллельно развитию ГП. Так, у лягушек, у которых паллиум только начинает дифференцироваться в ромбэнцефалоне, имеется всего 20 катехоламинергических нейронов, у попугая — 200 нейронов. У крысы ГП содержит 1600 нейронов, а у обезьяны — 7500 [110]. ГП имеется у всех исследован-

Т а б л и ц а 7

Содержание нордреналина в нервной системе некоторых животных

Отдел нервной системы	Содержание нордреналина, мкг/г	
	[274]	[378]
<b>М ы ш ь</b>		
Мозг головной, в целом	0.497	—
<b>К р ы с а</b>		
Мозг головной:		
в целом	0.49	0.32
гипоталамус	0.73	1.29
хвостатое ядро	0.27	0.25
кора головного мозга	0.18	0.24
Мозг спинной	0.15	—
Верхний шейный ганглий	19.8	—
<b>М о р с к а я с в и н к а</b>		
Мозг головной, в целом	0.38	0.31
Мозг спинной	0.17	—
<b>К о ш к а</b>		
Мозг головной:		
в целом	0.22	—
гипоталамус	2.01	2.22
хвостатое ядро	0.22	0.41
Мозг спинной	0.19	0.05
Вегетативные ганглии:		
верхний шейный	5.26	6.86
звездчатый	2.9	2.82

ных млекопитающих, включая человека. Несмотря на некоторые различия в целом, ГП и его проекции у различных представителей млекопитающих имеют много сходного.

Исследование нордренергических проекций, возникающих в ГП кошки путем электролитического разрушения при автордиографии (инъекция пролина в ядро), показало, что они оканчиваются в гипоталамусе, перегородке, претектальной области, медиальном и внутреннем коленчатом теле, амигдале (табл. 7). Волокна от ГП не были обнаружены в коре мозга, мозжечке и гиппокампе [474]. Однако другие исследователи нашли проекции ГП в прореальную извилину кошки [357]. Тсанг [541], а затем и другие показали существование волокон, входящих в мозжечок. Возможно, что описанные расхождения объясняются различием в применяемых методах исследований.

У зрелых обезьян плохо выявлялась претерминальная аксонная флюоресценция, в отличие от тел клеток и аксонных терминалей, тогда как у поворожденных и юных макаков она выявлялась хорошо, у новорожденных клетки ГП имели хорошую флюорес-

ценцию, а у инфантов флюоресценция была меньше. В стволе мозга макак во все возрастные периоды имеется два четко и интенсивно флюоресцирующих пучка. У незрелых макак претерминальная флюоресценция прослеживалась лишь до каудального диэнцефалона. У макак имеется два пучка, аналогичные вентральному и дорсальному порадренергическим путям, описанным у мышей и крыс. У кошек (котят) в вентральном пучке обнаружены варикоциты, которые исчезали с возрастом, что было связано с исчезновением дендритных шипиков в этой области. У макак же варикоцитная флюоресценция сохраняется в вентральном пучке даже в старости, тогда как дорсальный с возрастом теряет свою флюоресценцию [232].

Катехоламинсодержащие тела нервных клеток и волокна были найдены у человеческого плода [406]. У 3—4-месячных человеческих плодов обнаруживались [403] хорошо дифференцированные катехоламиновые клеточные группы и аксональные пути, однако терминали (варикоциты) катехоламинсодержащих волокон хорошо выявлялись только в определенных уже развитых областях мозга — гипоталамусе, базальных ганглиях, обонятельной и септальной областях. Вместе с тем в наиболее незрелых областях — коре больших полушарий и коре мозжечка — порадренергические волокна или отсутствуют, или имеются в очень малых количествах. Концентрация НА, как и дофамина, в мозгу плода была очень низкой, что, по-видимому, обусловлено ограниченным развитием сети порадренергических нервных окончаний. Моноаминергические системы 3—4-месячных человеческих плодов подобны этим системам у новорожденных 1—2-недельных крыс. Далее были получены гистохимические доказательства наличия порадреналиновых нервных окончаний в мозговой и мозжечковой коре человека [406]. Варикоциты в мозжечке и коре больших полушарий были распределены почти одинаково. Не выявлено больших различий также в распределении НА нервных окончаний в различных областях коры мозга крысы.

У человека флюоресцирующие терминали так же, как у крысы, были обнаружены во всех исследованных областях коры мозга. У крысы все катехоламиновые окончания в коре мозга и в мозжечке — порадренергические и имеют общее происхождение в ГП ствола мозга. Поэтому полагают, что таково же происхождение катехоламиновых окончаний коры мозга человека. Однако исследование концентрации НА и дофамина в коре головного мозга человека, макак, кошек и крыс показало более высокую концентрацию дофамина, чем порадреналина, у всех исследованных животных, за исключением крысы, у которой концентрации этих веществ примерно равны [241]. Интересно, что катехоламинная флюоресценция не была обнаружена в коре мозга у больных паркинсонизмом.

На основании этих исследований можно заключить, что, несмотря на различия в деталях, принципы организации порадренергической системы у человека и крысы довольно сходны.

## О развитии энзиматических систем, обеспечивающих адренергическую синаптическую передачу

Онтогенетическое исследование активности ферментов головного мозга, синтезирующих и метаболизирующих катехоламины, может дать определенную информацию о степени зрелости нейромедиаторной системы.

Моноаминоксидаза — фермент, обеспечивающий окислительное дезаминирование моноаминов и инактивацию норадреналина, адреналина, серотонина. Она локализуется в митохондриях норадренергических нервных терминалей — варикоцитов, т. е. в пресинаптических окончаниях. Активность ферментов обмена НА и дофамина обнаружена в мозгу 2—3-недельных крысиных эмбрионов, причем их распределение хорошо коррелировало с распределением НА и дофамина в головном мозгу зрелых крыс [175, 177]. Однако, согласно одним авторам [156], у новорожденных активность MAO и ДОФА-декарбоксилазы полностью отсутствует и появляется лишь через неделю, после чего она нарастает. Другие [362] нашли, что MAO присутствует в нейронах с момента рождения, и реакции моноаминсодержащих нейронов новорожденных и взрослых крыс не различались при ингибации MAO паламидом. У молодых крыс наиболее высокая активность MAO наблюдается в таламусе и гипоталамусе, а наиболее низкая — в нижней части ствола: комплексе варолиев мост + продолговатый мозг; у взрослых крыс, наоборот, активность фермента снижена в таламусе, гипоталамусе и повышена в нижней части ствола, в коре больших полушарий и полосатом теле [156]. Активность MAO возрастает с момента рождения до взрослого возраста в 12 раз, митохондриальной фракции — в 4 раза [175]. Интересно, что у новорожденных крысят в головном мозгу обнаружены только две фракции MAO. В дальнейшем появляются еще два изофермента MAO [485].

Относительно онто- и филогенеза других ферментов, участвующих в обмене НА, мало данных. Показано, что активность катехол-о-метилтрансферазы, другого фермента, инактивирующего НА в головном мозгу, с возрастом повышается в два раза в общем гомогенате и митохондриальной фракции у взрослых по сравнению с новорожденными. В микросомальной фракции активность фермента уменьшалась. Предполагается, что увеличение активности катехол-о-метилтрансферазы отчасти связано с возрастным накоплением в мозгу нервных окончаний и синапсов [156].

Определение тирозингидроксилазной активности, служащей критерием наличия нейронов, синтезирующих дофамин и норадреналин в постнатальном онтогенезе у крыс, показало возрастание активности с 4-го дня до 3 недель [385]. Повышение активности ДОФА-декарбоксилазы наблюдалось сразу после рождения и первые 6 месяцев после рождения в стволе, промежуточном мозгу крыс, но не в полушарьях. Концентрация дофамин-β-оксидазы

увеличивалась, начиная с внутриутробной жизни, и продолжалась в течение 2—3 мес после рождения [177].

У новорожденных крыс в отличие от взрослых не обнаружено выраженного суточного ритма в активности ацетилтрансферазы шишковидной железы, который обусловлен адренергическими механизмами. Блокада синтеза катехоламинов или адренорецепторов вела к уменьшению активности фермента. Появление циркадного ритма активности ацетилтрансферазы в шишковидной железе в конце первой недели после рождения, как полагают [574], указывает на развитие пресинаптических механизмов и структур, контролирующих процессы освобождения и захвата катехоламинов. Однако считают, что еще раньше формируются постсинаптические механизмы, которые необходимы как посредники в регуляции активности цАМФ, активирующей этот фермент. Авторы заключают, что еще до рождения имеется вполне сформировавшаяся система постсинаптического адренергического контроля активности фермента. Адренергическая регуляция активности ацетилтрансферазы взрослых крыс осуществляется только трансинаптическими механизмами, а у новорожденных — также гормональным путем.

Таким образом, во-первых, ферменты обмена НА проявляют свою активность уже на самых ранних этапах онтогенеза, включая также пренатальный период развития. Во-вторых, с возрастом в основном наблюдается повышение активности этих ферментов.

### Развитие адренергических рецепторов

Третьим важнейшим компонентом медиаторной системы является рецептор, и исследование эволюции его свойств также необходимо для оценки степени развития этой системы. Речь идет о развитии нейрональных рецепторов в основном у высших позвоночных, у которых доказана нейромедиаторная роль НА. Однако следует указать, что НА и другие медиаторы могут участвовать не только в процессе синаптической передачи, но и в других процессах — в качестве модулятора синаптической передачи посредством влияния на чувствительность рецептора.

Вероятно, на разных этапах фило- и онтогенеза медиаторы остаются преимущественно одними и теми же, однако значительно изменяются свойства рецепторных образований [17]. К сожалению, к настоящему времени еще очень мало известно о свойствах истинного адренорецептора. Однако на примере развития свойств значительно более изученного холинорецептора можно проследить, что в процессе эволюции происходит повышение специфичности рецептора, сужение рецептивных полей и т. д.

В простой нервной системе насекомых все катехоламины (НА, дофамин, адреналин) в больших дозах вызывают одинаковый эф-

фект возбуждения. У пиявки уже дофамин дает только торможение, а НА в таких же дозах вызывает возбуждение. На нейронах же улитки получены доказательства существования специфического тормозного дофаминового рецептора [86]. Имеются косвенные данные, указывающие на раннее появление адренорецепторов в мозгу у высших позвоночных. Так, введение адренолитиков приводило к характерным изменениям электроэнцефалограммы новорожденных кроликов, хотя уровень НА и серотонина был еще очень низкий [442].

Определенные заключения о формировании постсинаптических мембранных рецепторов можно сделать и из результатов онтогенетических исследований активности аденилатциклазы и циклического АМФ, которые, как установлено многими исследователями, активируются при воздействии на нейрональные адренорецепторы НА и других катехоламинов, а также при действии различных гормонов.

Исследование активности аденилатциклазы, локализованной в клеточной мембране и являющейся ферментом синтеза цАМФ, показало, что с возрастом (начиная с 1-го месяца до 2 лет) она не изменялась в коре мозга и гиппокампе, но при старении активность этого фермента уменьшалась в мозжечке, хвостатом ядре и полосатом теле. Полагают, что с возрастом в этих структурах уменьшаются возможности систем обеспечения синтеза цАМФ. НА изменял активность аденилатциклазы только у молодых (1-месячных) крыс, т. е. у старых животных чувствительность к медиатору снижена. Активность фермента гидролиза цАМФ — фосфодиэстеразы в коре мозга крыс в постнатальном онтогенезе (начиная с 1-месячного возраста) не изменялась [483, 577]. Содержание цАМФ в мозгу у крыс с возрастом не изменялось. Лишь в мозжечке наблюдалось некоторое его снижение. НА стимулировал образование цАМФ во всех областях мозга в одинаковой степени, кроме мозжечка, где степень нарастания его с возрастом уменьшалась [483]. С другой стороны, показано, что в ранние сроки постнатального развития (до 6 мес) белок — активатор фосфодиэстеразы, катализирующий превращение цАМФ в 5'-АМФ в коре мозга, был менее эффективен, чем у крыс старше 6 мес [578]. С возрастом активность растворимой протеинкиназы, которая активируется цАМФ, также снижалась [527].

Несмотря на малочисленность приведенных данных, они довольно хорошо согласуются друг с другом, что позволяет сделать определенные выводы. Вышеприведенные данные говорят в пользу того, что постсинаптические адренорецептивные мембранные механизмы формируются в самые ранние сроки постнатального развития, а возможно, и в пренатальном периоде. При старении в определенных структурах мозга (мозжечок, хвостатое тело, полосатое тело) наблюдаются нарушения (ослабление) постсинаптических мембранных механизмов адренергической передачи.



## Эволюция некоторых функций, обусловленных преимущественно норадренергической системой мозга

Установлено, что норадренергическая система мозга играет важную роль в парадоксальной фазе сна (см. гл. V). Парадоксальный сон возникает у млекопитающих сразу после рождения и у новорожденного котенка составляет 80—90%, а у младенцев — 50% от общей длительности сна. С возрастом длительность парадоксального сна уменьшается, составляя у 3-месячной кошки и 18—24-дневного младенца 20% [44].

Парадоксальная фаза сна, по-видимому, была приобретена в ходе филогенетического развития. Так, наличие парадоксального сна у земноводных и пресмыкающихся с достоверностью не установлено. У птиц он развит слабо (0.1—0.3% сна). Согласно данным Кармановой, доля парадоксального сна у кур достигает 5—7% [54]. Эта фаза сна имеется у всех млекопитающих, у которых она достигает наивысшего развития, т. е. доля сна, занятого парадоксальной фазой, имеет тенденцию увеличиваться с увеличением степени развития коры и мозга в целом. Реакция самостимуляции у крыс, которая также обусловлена в основном норадренергическими структурами ствола и гипоталамуса, с возрастом изменяется. Наблюдение за изменением частоты самостимуляции у крыс с 15-го дня после рождения до 90-го дня показало, что с возрастом эта частота увеличивается и происходит понижение порогов самостимуляции [552].

Приведенные данные могут служить хорошей иллюстрацией развития функций, обусловленных эволюцией главным образом норадренергической системы мозга. Однако очевидна определенная противоречивость при сравнении данных относительно онтогенеза парадоксальной фазы сна, доля которой с возрастом уменьшается, с результатами морфо-физиологических исследований онто- и филогенеза норадренергической системы, показывающих усиление норадренергической иннервации и соответствующих механизмов как в онто-, так и в филогенезе. В настоящее время нет удовлетворительного объяснения этому противоречию. Возможно, при онтогенетическом развитии с развитием и увеличением числа норадренергических синапсов усиливается их тормозное действие на парадоксальную фазу сна. Таким образом, норадренергическая система ствола мозга позвоночных, образующая моносинаптическую систему связей с важнейшими структурами мозга, формируется на определенном этапе эволюции. Начало его возникновения, по-видимому, можно отнести к третьему этапу развития ц. н. с. (амфибии и рептилии), когда происходит смена мозжечково-тенториального уровня интеграции мезенцефало-теленцефальным, развиваются новые координационные отношения: локомоторные, дистантно-рецепторные, условнорефлекторные и другие [53].

Однако онто-филогенез функциональных проявлений этой системы (парадоксальный сон, самостимуляция) указывает на то, что окончательно она складывается на четвертом этапе развития, т. е. у млекопитающих, когда создаются условия для образования значительно более сложных форм поведения. Не найдено принципиальных различий в организации норадренергической системы у различных представителей млекопитающих, в частности у крыс и человека. НА может играть роль медиатора, т. е. посредника передачи первого импульса и на довольно низких уровнях эволюционного развития. Сохраняя свои и гормональные, и медиаторные функции, на определенном этапе эволюции, по-видимому, с усовершенствованием структуры и функций мозга НА приобретает еще более важные и сложные функции. У млекопитающих норадренергические нейроны образуют восходящие и нисходящие системы, которые, вероятно, играют важную роль в регуляции функций мозга, в том числе его высших проявлений.

Норадренергическая система мозга формируется уже в пренатальном и раннем постнатальном периодах. С возрастом содержание НА и, соответственно, НА-иннервация в переднем мозгу возрастает, тогда как в стволе содержание НА с возрастом не изменяется. Это указывает на то, что увеличение содержания НА в переднем мозгу обусловлено, по-видимому, главным образом нарастающим количеством норадренергических терминалей. Обнаружено, что нарастание содержания НА идет параллельно морфологическому развитию, причем пролиферация аксоновых терминалей была наивысшей в течение 3 недель после рождения.

При онтогенетическом развитии норадренергические окончания образуют синаптические контакты в первую очередь с гипоталамусом, базальными ганглиями, обонятельной областью, т. е. со сравнительно более старыми областями.

Предполагается, что роль адренергических механизмов в противоположность холинергическим с возрастом повышается. Формирование норадренергической системы мозга происходит, по-видимому, в соответствии с усложнением строения и функционирования всей нервной системы и согласуется с предположением, что основным принципом развития нервной системы является усложнение межнейронных связей, объединение нервных клеток во все более сложные системы, которые при этом приобретают качественно новые свойства, отсутствующие в отдельной, входящей в их состав клетке. Весьма существенным является развитие тормозящих связей, которые позволяют динамически ограничивать очаги возбуждения [58].

Приведенное выше позволяет думать, что норадренергическая система является одним из важнейших механизмов адаптации высших организмов, приобретенных в ходе эволюции.

## Глава VIII

### ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ОБМЕН РНК В НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Основной функцией РНК, находящейся в клетках, является синтез белков. РНК обычно синтезируется на матрице ДНК с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы (процесс транскрипции). РНК, образуемая в ядре, поступает в цитоплазму, где программирует рибосомы. В последних находится рибосомальная РНК. РНК вместе с рибосомами, считывающими с нее информацию, образуют полирибосомы, где и происходит процесс передачи (трансляции) генетической информации — биосинтез белка с помощью РНК, транспортирующей аминокислоты в полирибосомы. РНК обнаружена не только в ядре и цитоплазме, но и в аксонах [314] и мембране синаптических окончаний нейронов [26, 491]. Полагают, что РНК поступает сюда из тела клетки аксоплазматическим током [563]. РНК (4S) может мигрировать по аксонам и к месту повреждения и там участвовать в регенеративных процессах [286]. До настоящего времени в нейробиологии единственным назначением нейромедиаторов считается передача первого импульса. Однако все чаще начинают исследовать и так называемые немедиаторные функции медиаторов, в частности их роль в регуляции биосинтеза макромолекул — белков и нуклеиновых кислот в нервных клетках.

Изменения в содержании РНК и белков в нервных клетках при различных функциональных состояниях организма отмечались многими исследователями в течение последних трех десятилетий. В большинстве случаев повышение функциональной активности (афферентные раздражения, мышечная работа: вращения, плавание, бег) сопровождалось возрастанием РНК [14, 15, 146, 279, 284, 358, 359]. Однако длительные и интенсивные раздражения вели к уменьшению содержания РНК. В ряде же исследований изменений в содержании РНК обнаружено не было [23]. В большинстве приведенных работ указанные изменения не связывались с транссинаптическим действием. Исследователи производили измерения содержания РНК в основном при сложных интегральных воздействиях (обучение, общая физическая нагрузка) на нервную систему. Однако лишь сравнительно недавно сложилось представление о том, что обмен веществ, в том числе и биосинтез макромолекул в нервных клетках, регулируется благодаря синаптическому действию на постсинаптический нейрон [23, 93, 310, 562].

В литературе имеется немного исследований роли транссинаптической регуляции синтеза РНК и белков в постсинаптических нейронах. Ряд из них был проведен на беспозвоночных организмах с простейшей нервной системой (моллюски и черви), представляющих определенные преимущества для изучения этих вопросов [12, 20, 310]. На нервной системе высших позвоночных такие исследо-

вания проводить значительно сложнее. Для изучения синаптических влияний на биосинтез у высших животных использовался верхний симпатический ганглий [242], а также спинальные первичные клетки [23].

Электронномикроскопические исследования показали, что в отличие от антидромных раздражений синаптическая стимуляция ведет к изменению ультраструктуры нейронов. Происходила перестройка ядрышкового аппарата, появлялись кольцевидные ядрышки, окруженные хроматином. Меченый уридин после раздражения обнаруживался почти исключительно в ядре [65]. Большинство исследователей считают, что синаптическая активация стимулирует синтез в постсинаптических нейронах [23, 242, 310]. Однако обнаружено, что синаптическое возбуждение первичной клетки может вести и к подавлению синтеза РНК [12, 428]. Такие противоположные сдвиги могут быть обусловлены, по-видимому, интенсивностью и длительностью синаптической стимуляции, а также преимущественным возбуждением в каждом случае одного типа синапса — по химическому передатчику, холинергических, норадренергических и т. д., вероятно, оказывающих различное влияние (возбуждающее, тормозящее) на клетку и на внутриклеточные процессы. С этой точки зрения нам представляется более целесообразным исследование влияния на биосинтез макромолекул в нейронах млекопитающих синапсов, которые можно с достаточной уверенностью отнести к определенному типу (по химическому передатчику). На наш взгляд, этому условию в какой-то степени отвечают моносинаптические, норадренергические проекции, возникающие в голубом пятне моста [413].

Система указанных норадренергических волокон, образующая моносинаптические окончания на первичных элементах коры больших полушарий, мозжечка, гиппокампа и других структур, представляется удобной моделью для изучения роли данной медиаторной системы в синаптической регуляции биосинтеза макромолекул в постсинаптических нейронах головного мозга [91, 92]. Норадренергическая система играет важную роль в таких функциях мозга, как обучение, память, сон, а биосинтез макромолекул, по-видимому, является важнейшей частью механизмов, лежащих в основе каждого из этих процессов.

Проведено комплексное исследование роли норадренергических проекций мозга в регуляции обмена РНК и белков в нервной системе, поскольку каждый из используемых методов исследований имеет свои преимущества и недостатки. Цитофотометрические исследования, например, позволяли определять в основном количественные сдвиги в содержании РНК и белков, тогда как благодаря радиоизотопному методу [23] можно отчасти ответить на вопрос о причинах этих изменений.

**Цитофотометрическое исследование влияния  
порадренергической системы мозга  
на изменение содержания РНК в нейронах мозга**

Проведено две серии экспериментов. В первой из них цитохимические исследования проводились после электролитического разрушения ГП с обеих сторон. Во второй изучалось влияние электрической стимуляции ГП на содержание РНК в нейронах. Гистохимическое определение количества РНК проводилось в пирамидных нейронах коры больших полушарий, преимущественно ее моторной зоны, и в клетках Пуркинье коры мозжечка. Подробности цитофотометрического определения содержания РНК в нейронах приведены в ряде работ [13, 23, 91-92].

Количество РНК в клетках Пуркинье коры мозжечка животных после разрушения стволовой порадренергической системы значительно уменьшалось и составляло 64.3% от содержания РНК у контрольных крыс. При этом концентрация вещества в клетках почти не менялась, но наблюдалось резкое уменьшение размеров цитоплазмы.

Таким образом, количество вещества в клетках уменьшалось лишь за счет уменьшения их размеров (табл. 8). В пирамидных нейронах пятого слоя моторной зоны коры больших полушарий после выключения стволовой порадренергической системы количество РНК уменьшалось почти в два раза. Однако в отличие от клеток Пуркинье мозжечка в пирамидных нейронах это было обусловлено как уменьшением концентрации РНК, так и уменьшением размеров клеток.

Стимуляция ГП приводила к изменению содержания РНК как в нейронах коры мозга, так и в клетках Пуркинье коры мозжечка. Изменения в обеих структурах были однонаправленными и выражались в уменьшении содержания РНК как в ядрах, так и в цитоплазме нейронов. Так, в цитоплазме клеток Пуркинье стимуляция порадренергических синапсов вызывала уменьшение содержания РНК по сравнению с интактным и активным контро-

**Т а б л и ц а 8**

Изменение содержания РНК в цитоплазме клеток Пуркинье мозжечка (А) и пирамидных нейронов коры больших полушарий (Б) после разрушения ГП

		Концентрация, %	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Содержание, пг
А	Контроль	0.30 ± 0.011	363 ± 16.0	54.45 ± 0.055
	Разрушение ГП	0.31 ± 0.012	233 ± 8.0	34.95 ± 0.053
Б	Контроль	0.35 ± 0.013	205 ± 6.0	34.85 ± 0.055
	Разрушение ГП	0.23 ± 0.010	172 ± 6.3	18.92 ± 0.050

Примечание. Приведены средние арифметические и стандартная ошибка.

Т а б л и ц а 9

Содержание РНК в цитоплазме (А) и ядрах (Б) клеток Пуркинье мозжечка после стимуляции ГП

		Концентрация, %	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Содержание, пг
Контроль	{ А	0.30 ± 0.11	363 ± 8.00	54.45 ± 1.90
	{ Б	0.35 ± 0.042	89 ± 4.80	15.57 ± 2.04
Контроль (ложная операция)	{ А	0.50 ± 0.013	231 ± 4.20	57.50 ± 2.24
	{ Б	0.38 ± 0.034	69 ± 2.80	13.11 ± 1.30
Стимуляция голубого пятна	{ А	0.36 ± 0.013	197 ± 3.80	35.46 ± 1.42
	{ Б	0.14 ± 0.014	43 ± 2.05	3.01 ± 0.33

лем, которые почти не различались между собой. Содержание РНК при этом уменьшалось почти на 33%. Еще более выраженным было уменьшение содержания при стимуляции голубого пятна в ядрах клеток Пуркинье, которое в среднем составляло 31% от контрольного, т. е. содержание РНК уменьшалось более чем в три раза (табл. 9). Следует отметить, что вышеуказанные сдвиги в содержании РНК и в цитоплазме, и в ядрах клеток Пуркинье происходили за счет как уменьшения их площади, так и концентрации вещества. Концентрация в цитоплазме клеток Пуркинье уменьшалась после стимуляции на 26.6%, а площадь — на 15% (по сравнению с активным контролем). В ядрах клеток Пуркинье концентрация уменьшалась на 51.2%, а площадь — на 35%. Пирамидные нейроны V слоя моторной области коры больших полушарий сравнительно меньше реагировали на стимуляцию ГП. Так, в цитоплазме концентрация РНК почти не изменялась и лишь незначительно (13.7%) уменьшалась ее площадь. Общее содержание РНК в цитоплазме уменьшалось на 14% (табл. 10).

В ядре пирамидных нейронов концентрация РНК резко падала по сравнению с активным контролем, уменьшаясь почти на 50%,

Т а б л и ц а 10

Содержание РНК в цитоплазме (А) и ядрах (Б) пирамидных нейронов коры больших полушарий при стимуляции ГП

		Концентрация, %	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Содержание, пг
Контроль	{ А	0.36 ± 0.047	205 ± 6.11	35.87 ± 4.91
	{ Б	0.30 ± 0.030	65 ± 3.05	9.75 ± 1.08
Контроль (ложная операция)	{ А	0.42 ± 0.035	179 ± 4.6	37.59 ± 4.00
	{ Б	0.43 ± 0.050	53 ± 22	11.13 ± 8.26
Стимуляция голубого пятна	{ А	0.35 ± 0.040	177 ± 5.84	30.97 ± 3.72
	{ Б	0.31 ± 0.036	42 ± 1.94	6.55 ± 0.83

тогда как площадь ядра не претерпевала четких закономерных изменений. Общее же содержание РНК в ядрах пирамидных нейронов уменьшалось на 31,6%.

Цитофотометрические исследования показали, что стимуляция порадрениергических синапсов приводит к значительному уменьшению содержания РНК в ядрах и цитоплазме нейронов. Согласно одним исследователям [532], стимуляция ГП (2—8 мин) крыс под уретановым наркозом ведет к высвобождению большого количества меченого НА. Другие [117, 320, 570] при длительной (5—15 мин) стимуляции ГП у наркотизированных хлоралгидратом животных наблюдали значительное (до 70%) снижение содержания НА в мозгу. Поскольку наши исследования велись под уретановым наркозом, то мы полагаем, что при этих условиях стимуляция вела к повышенному выделению НА, который и оказывал действие на субсинаптическую мембрану нейронов.

За счет чего происходит уменьшение содержания РНК в нейроне? За счет уменьшения его синтеза и превалирования процессов распада или за счет интенсификации транспорта вещества? Отмечено, что возбуждение адренорецептивной мембраны у улитки активирует ядерно-цитоплазматический транспорт, не активируя и не угнетая синтез РНК [5, 20]. Тот факт, что стимуляция ГП вела к резкому уменьшению содержания РНК в ядрах [92], главным образом за счет уменьшения их площади, может указывать как на усиление ядерно-цитоплазматического транспорта, так и на угнетение транскрипции РНК.

Микроионофорез НА не только подавлял нейронную активность многих структур мозга (кора, гипоталамус, мозжечок), но и ингибировал синтез РНК и белков [56, 132].

Гейнцман [23], показал, что при ортодромном раздражении спинальных мотонейронов у здоровых крыс, когда усиливалось не только синаптическое возбуждение, но и торможение мотонейронов, количество РНК в их цитоплазме уменьшалось. Снятие тормозного синаптического влияния столбнячным токсином ликвидировало этот сдвиг, но ортодромная стимуляция вызывала уже возрастание содержания РНК в мотонейронах. Автор приходит к заключению, что постсинаптическое торможение нейронов цитохимически проявляется в уменьшении количества РНК. Для получения прямых доказательств стимулировалось гигантклеточное ретикулярное ядро продолговатого мозга, вызывающее гиперполяризационное торможение мотонейронов. Эксперименты показали, что при этом действительно наблюдалось заметное уменьшение количества РНК в мотонейронах. Полученное нами уменьшение содержания РНК в ядрах и цитоплазме нейронов мозга после стимуляции порадрениергических синапсов, а также угнетение включения меченого уридина в различные структуры мозга можно объяснить вышеприведенными механизмами — гиперполяризационным торможением, вызванным действием высвободившегося из пресинаптических окончаний НА на субсинаптическую мембрану

нейронов. Однако полагают, что было бы опрометчиво считать, что ВПСН сопровождается только усилением, а ТПСН — угнетением биосинтеза макромолекул [27].

### Радиоизотопные исследования

Хотя в предыдущих цитофотометрических исследованиях было показано, что стимуляция и выключение норадренергической системы мозга вызывают значительные сдвиги в содержании РНК в ядрах и цитоплазме нейронов коры больших полушарий и мозжечка, количественные цитохимические измерения не позволяют определить причины обнаруженных сдвигов. Сделана попытка в определенной степени выяснить их. По включению меченого нитритио ( $H^3$ ) уридина в различные структуры головного мозга судили о влиянии стимуляции норадренергических синапсов на биосинтез РНК в центральной нервной системе [90, 97]. Меченый уридин вводили крысам под уретановым наркозом из расчета 5 мкКи на 1 г веса. Животные были подразделены на 8 групп. Первые две — контрольная группа и группа животных, у которых производилась электрическая стимуляция относительно индифферентного участка мозга (белого вещества под корой мозга) — активный контроль. У 3—6-й групп животных стимулировалось ГП. В 3—4-группе меченый уридин вводился за 10 и 20 мин до начала стимуляции, а в 5-й и 6-й группах метка вводилась сразу и через 40 мин после стимуляции. Крысы 7-й группы подвергались короткой стимуляции ГП (45 с). Группе животных (8-я) вводился блокатор  $\beta$ -адренорецепторов пропранолол (обзидан) 5 мг/кг. Радиоактивность определялась в коре мозга, мозжечке, гиппокампе. Во всех группах животных, где производилась стимуляция ГП (3—6-я группы), наблюдалось резкое угнетение включения меченого уридина в исследованные структуры мозга по сравнению с обеими контрольными группами. В большинстве случаев стимуляция ГП вела к уменьшению включения метки в 2—2.5 раза (рис. 11), но особенно сильно угнеталось включение, когда уридин вводился после электрической стимуляции голубого пятна. При введении метки сразу после стимуляции наблюдали наиболее выраженную ингибцию включения  $H^3$ -уридина в кору больших полушарий и гиппокамп (почти 4-кратную).

Таким образом, максимальный эффект наблюдался через 50 и 90 мин после стимуляции ГП. Кратковременная стимуляция ГП в течение 45 с приводила лишь к небольшому уменьшению включения метки в кору мозга и гиппокамп. В мозжечке изменения почти отсутствовали. Введение блокатора  $\beta$ -адренергических синапсов пропранолола также значительно угнетало включение  $H^3$ -уридина, особенно в мозжечке. Угнетение включения  $H^3$ -уридина во все исследованные структуры при стимуляции норадренергических синапсов указывает на угнетение синтеза РНК при активации адренорецептивной мембраны.



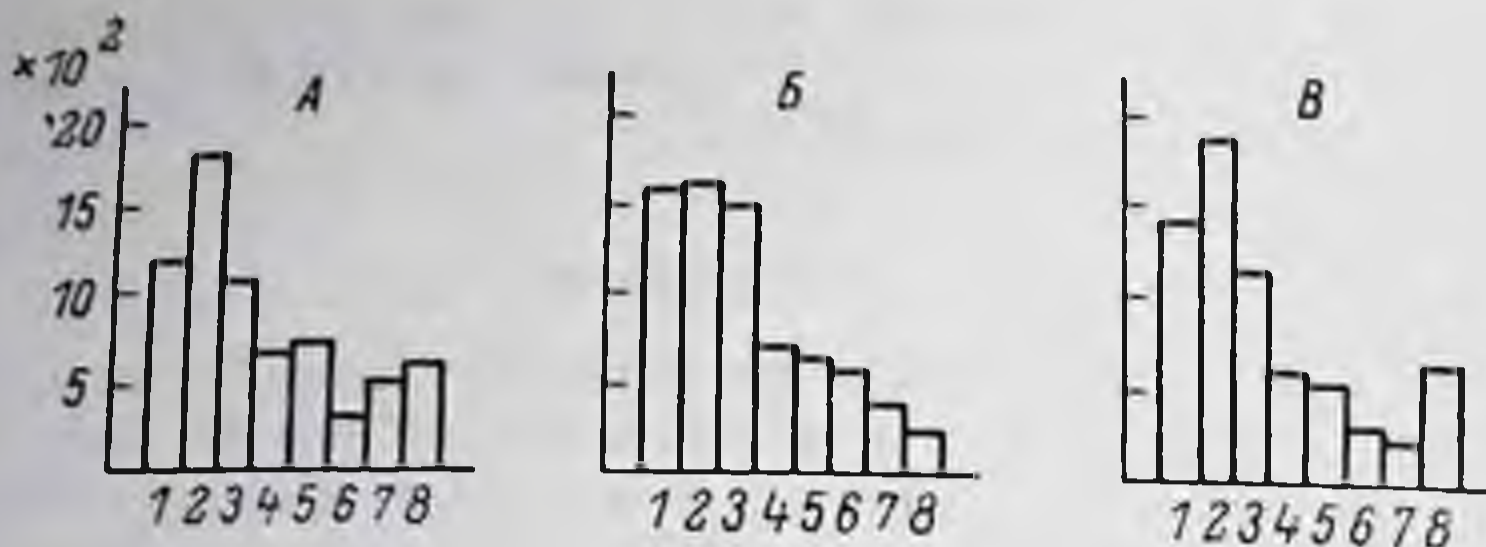


Рис. 11. Влияние стимуляции ГП на включение  $H^3$ -уридина в кору больших полушарий (А), мозжечок (Б) и гиппокамп (В).

По оси абсцисс: 1 — контроль, 2 — активный контроль, 3 — кратковременная стимуляция ГП (45 с), 4, 5 — метка введена до длительной (7 мин) стимуляции ГП, 6, 7 — метка введена сразу после стимуляции, 8 — действие пропранолола; по оси ординат — количество распадов в минуту (интенсивность включения метки).

Показана возможность непосредственного взаимодействия НА с нуклеиновыми кислотами. Методом ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) выявлено, что при рН 2.0—6.0 НА и ДНК вступают в реакцию [11], которая может даже привести к появлению одностежечевых разрывов фосфодиэфирных связей в молекуле ДНК [571]. Если такое взаимодействие возможно, то при этом, по-видимому, может снижаться матричная активность ДНК. Однако ДНК, обработанная НА, первые 6 мин активировала ДНК-зависимую РНК-полимеразу, но к 20-й минуте синтез РНК на обработанной НА ДНК значительно снижался, т. е. снижалась матричная активность ДНК [571]. То, что НА изменяет скорость синтеза ядерной РНК, отмечалось и другими исследователями [11]. НА и гистоны повышали выход РНК-азы, деградирующей РНК из лизосом, хотя не влияли на активность свободной кислой РНК-азы [35]. Имеются единичные данные противоположного характера. Так, при увеличении концентрации НА в мозгу наблюдалось возрастание скорости синтеза ядерной РНК [11], а адреналин понижал активность РНК-азы [99]. Уменьшение содержания РНК в ядрах нейронов при стимуляции ГП вместе с угнетением включения меченого уридина в РНК указывают на подавление синтеза РНК, вероятно, на стадии транскрипции. Эти данные согласуются с другими, правда, единичными данными о том, что НА, а также фенамин, активирующие  $\alpha$ -адренорецепторы, ведут к угнетению синтеза РНК [22, 40]. При этом предполагается, что стимуляция ГП ведет к повышенному выделению НА в синаптическую щель.

Однако тогда нелегко объяснить, почему уменьшение содержания НА в мозгу также ведет к снижению содержания РНК. Уменьшение содержания РНК в нейронах наблюдалось в наших исследованиях [93] и после разрушения ГП, ведущего к уменьшению содержания НА. Длительные афферентные раздражения, ведущие к снижению уровня НА в мозгу, также сопровождались уменьшением содержания РНК в мозгу [77, 448].

Дегенерация НА-окончаний 6-оксидофамином и уменьшение содержания НА в мозгу приводят к постдепервационному повышению числа  $\beta$ -адренорецепторов в коре больших полушарий и мозжечке [121, 257]. Подобные изменения, вероятно, происходят и после разрушения ГП, но неясно, как они приводят к уменьшению содержания РНК. При выключении  $\beta$ -адренорецепторов пропранололом было отмечено значительное снижение включения  $H^3$ -уридина. Механизмы такого влияния также остаются неясными. Существует предположение о возможном влиянии НА на внутриклеточные синтетические процессы при помощи прямого действия, без участия мембранных рецепторов [236]. После перерезки аксонов центральных норадренергических нейронов через несколько недель происходит развитие регенеративных отростков [452]. Возможно, выделение НА регенерирующими отростками может вести к возбуждению  $\alpha$ -адренорецепторов и угнетению синтеза. Содержание РНК после разрушения ГП, как было выше указано, уменьшалось в основном за счет уменьшения площади нейронов. Это может указывать на то, что не столько страдают процессы синтеза РНК, сколько мембранно-пониные механизмы нейронов.

НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ТРАНССИНАПТИЧЕСКАЯ  
РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА БЕЛКОВ В МОЗГУ

В нервных клетках мозга происходит непрерывный синтез белков. Основная масса их синтезируется в цитоплазме клетки. Синтез белка происходит в ядре, и, согласно ряду исследований, также в аксоне и пресинаптических окончаниях, т. е. практически во всех частях нейрона. Синтезированные в теле клетки белки транспортируются по аксону. Они подвергаются непрерывному расщеплению соответствующими протеолитическими ферментами. По сравнению с другими клетками организма интенсивность обмена белков в клетках мозга очень высокая. Синтез белка необходим в первую очередь для поддержания структуры нейрона и обеспечения пластических изменений нервных окончаний при различных функциональных состояниях центральной нервной системы, о чем говорят существенные изменения в метаболизме белков при активации нервной системы или выработке поведенческих навыков [63, 282, 283]. К настоящему времени выделен и изучен ряд мозгоспецифических белков. Муром [391, 392] были открыты и исследованы глиальный белок S-100 и «нейрональный» белок 14-3-2. Функциональное значение этих и других специфических белков еще не ясно, хотя очевидно, что они играют важную роль в деятельности центральной нервной системы. Имеются предположения об их роли в синаптическом проведении, в процессах обучения и памяти.

Большинство биохимических и цитохимических исследований показало, что повышение функциональной активности вызывало увеличение содержания белков или усиление включения меченых предшественников, а уменьшение включения метки или содержания белков наблюдалось при интенсивных и длительных раздражениях [23, 280].

В настоящее время, как было выше сказано (см. гл. IX), существует точка зрения, что синтез белка, как и РНК, в постсинаптическом нейроне регулируется синаптическими влияниями [23, 310]. Однако исследования, касающиеся непосредственно трансинаптической регуляции синтеза белков, немногочисленны.

Ряд данных относительно регуляции синтеза белка в нейронах мозга получены в экспериментах с лишением (депривацией) зрительных раздражителей. Зрительная депривация позволяет изучить значение синаптической бомбардировки для синтеза макромолекул. Пребывание в темноте угнетало синтез белков в телах нейронов зрительной коры. Особенно угнетался синтез очень быстро обновляющейся фракции белка, мигрирующего из тел нейронов в другие структуры. В глиальных клетках не наблюдалось уменьшения синтеза белков [465]. После многодневной зрительной депривации новорожденных крыс включение  $^3\text{H}$ -лизина в тела нейро-

нов уменьшалось почти в три раза [466]. Содержание белков в пирамидных нейронах V слоя зрительной коры уменьшалось [71]. Из вышеприведенного следует, что ослабление или прекращение синаптической бомбардировки приводит в основном к уменьшению синтеза белков в постсинаптических нейронах.

Относительно участия адренергических механизмов в процессах синтеза белков в центральной нервной системе имеются скудные данные. Одно из первых указаний на адренергический механизм регуляции синтеза белков был получен в исследованиях с использованием ингибитора синтеза белка пурамицина. Введение последнего вызывало амнезию уже выработанного навыка. Однако введение фенамина, стимулирующего адренергические механизмы, устраняло амнезирующий эффект пурамицина [458]. Некоторые исследователи полагают, что амнезирующий эффект пурамицина может быть связан в большой степени с индукцией электросудорожной активности в гиппокампе. Однако эксперименты с применением других ингибиторов синтеза белков, которые не вызывали такой судорожной активности (анизомицин, циклогексамид), фактически косвенно подтвердили значение активации адренергических механизмов для синтеза белков мозга [219, 445, 509]. В исследованиях с системным введением адреномиметических или адренолитических веществ и веществ, оказывающих влияние на обмен катехоламинов, показаны значительные изменения в синтезе мозговых белков. Введение D-амфетамина ингибировало синтез белка в головном мозгу мышей [460]. Введение НА симпатэктомированным крысам предотвращало увеличение включения лейцина  $H^3$  в белки гипоталамуса. НА не влиял на синтез белка в гипоталамусе у ложнопериопированных или симпатэктомированных крыс с удаленным эпифизом [159]. Активация холинергических синапсов эзеринном увеличивала включение глицина  $S^{14}$  в белки всех субклеточных структур нейронов. Стимуляция адренергических синапсов фенамином снижала включение метки как в общие белки, так и в белки всех субклеточных фракций, меньше всего — в белки ядер и микросом [39].

Таким образом, имеющиеся сведения относительно адренергической регуляции синтеза белков в мозгу малочисленны и противоречивы. Более того, большинство из них позволяют лишь косвенно судить об адренергических влияниях на синтез в нейроне.

С помощью интерферометрического и цитофотометрического методов определений содержания белка в нейронах, а также радиоизотопного и биохимического методов было проведено изучение влияния норадренергической системы мозга на синтез белков в мозгу.

### Цитологические и радиоизотопные исследования

В серии экспериментов мы исследовали изменения содержания белка в нейронах при обучении и после истощения содержания моноаминов (главным образом — норадреналина) в мозгу с помощью ре-

Т а б л и ц а 11

Изменение сухого веса цитоплазмы  
клеток Пуркинье и пирамидных нейронов  
двигательной коры

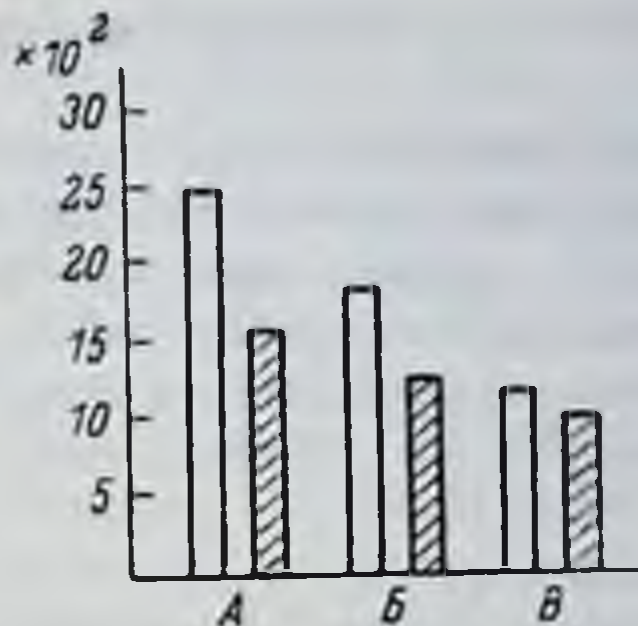
	Среднее значение, $\mu\text{g}$	%
М о з ж е ч о к		
Контроль	363 $\pm$ 12.0	100
Обученные	417 $\pm$ 11.0	115
Резерпин	168 $\pm$ 4.0	46.6
Д в и г а т е л ь н а я к о р а		
Контроль	242 $\pm$ 6.0	100
Обученные	354 $\pm$ 9.0	146
Резерпин	190 $\pm$ 3.0	79

зерпина. Инъекции резерпина (1 мг/кг) резко нарушали реакцию избегания в Т-образном лабиринте. У трех групп животных: интактных, обученных реакции избегания и крыс, получавших резерпин, интерферометрическим методом определили количество белка (сухой вес) в клетках Пуркинье мозжечка и пирамидных нейронах V слоя моторной зоны коры больших полушарий (табл. 11). У обученных крыс количество белка (сухой вес цитоплазмы) в клетках возрастало, причем в коре больших полушарий увеличение было значительное — на 46% по сравнению с контрольными необученными животными, тогда как в клетках Пуркинье увеличение было незначительное (15%). После резерпинизации животных отсутствие реакции избегания электрического тока сопровождалось резким снижением количества белка в исследуемых структурах. В клетках Пуркинье коры мозжечка при этом количество белка уменьшалось на 53.4%. В пирамидных нейронах моторной области коры больших полушарий сухой вес клеток снижался на 21%. Полученные данные, с одной стороны, указывают на важную роль моноаминергических структур в процессе обучения и регуляции биосинтеза белка, с другой — подтверждают данные относительно значения белкового синтеза для обучения и запоминания.

Во второй серии исследований после двустороннего электролитического разрушения ГП, приводящего к дегенерации пресинаптических норадренергических окончаний, цитоспектрофотометрическим методом определяли содержание кислых белков в клетках Пуркинье и пирамидных нейронах коры мозга. Выключение норадренергических синапсов приводило к небольшому, но достоверному уменьшению содержания кислого белка в клетках Пуркинье червя мозжечка и пирамидных нейронах коры мозга. Снижение содержания белков наступало за счет уменьшения площади. Концентрация вещества в цитоплазме почти не изменялась, а в моз-

Рис. 12. Влияние стимуляции ГП на включение метки ( $H^3$ -метионина) в различные структуры мозга.

По оси абсцисс: А — кора мозга, Б — мозжечок, В — гиппокамп; по оси ординат — количество распадов в минуту. Незаштрихованные столбцы — контроль, заштрихованные — стимуляция ГП.



жечке даже несколько увеличивалась (табл. 12).

Эти данные согласуются с результатами исследования Лох и соавт. [361], наблюдавших значительную ингибицию синтеза белка в мозгу после дегенерации окончаний норадренергических нейронов, вызванной с помощью 6-оксидофамина. При этом значительно снижалось включение метки в белки микросом и синапсом мозга, а также ядер и митохондрий.

Невыраженные изменения в содержании кислых белков, обнаруженные в наших исследованиях с разрушением ГП, возможно связаны с тем, что более значительные сдвиги наступают в пуле водонерастворимых, мембранных белков.

С помощью радиоизотопного метода мы исследовали влияние прямой электрической стимуляции ГП, т. е. возбуждения норадренергических синапсов на включение  $H^3$ -метионина в различные структуры мозга. Как и в предыдущих исследованиях, стимуляция ГП производилась в течение 7 мин, с частотой 20 имп./с. Наиболее резкие сдвиги во включении метки после стимуляции ГП наблюдались в коре мозга и мозжечке. Во всех исследованных структурах включение метки уменьшалось (рис. 12). В коре мозга включение  $H^3$ -метионина уменьшалось на 37.3% по сравнению с контролем, в мозжечке — на 41.1% и в гиппокампе — на 29.7% [90].

Эти эксперименты показали, что норадренергическое синаптическое действие выражается в значительном угнетении синтеза белка во всех исследованных структурах.

Т а б л и ц а 12

Изменение содержания кислого белка в клетках Пуркинье мозжечка (А) и пирамидных нейронах коры больших полушарий (Б) после разрушения голубого пятна

		Концентрация белка, %	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Содержание, пг
А	Контроль	0.32 ± 0.011	363 ± 16.0	48.08 ± 0.055
	Разрушение ГП	0.36 ± 0.016	233 ± 8.0	41.94 ± 0.055
Б	Контроль	0.31 ± 0.011	205 ± 6.0	30.75 ± 0.045
	Разрушение ГП	0.30 ± 0.014	172 ± 6.3	25.80 ± 0.055

## Электрофоретическое исследование белков

Ни цитохимические количественные определения белков, ни общие радиоизотопные методы измерения не позволяют, в частности, выявить, какие именно белковые фракции подвергаются синаптическим воздействиям. Методом электрофореза на полпакриламидном геле исследовалось влияние стимуляции норадренергических синапсов на сдвиги в составе воднорастворимых белков некоторых областей мозга. Известно, что в состав воднорастворимых белков мозга входят все кислые, мозгоспецифические белки мозга. Кроме того, эти белки являются наиболее функционально подвижными.

Эксперименты проводились на крысах под уретановым наркозом. ГП раздражалось электрическими стимулами тех же параметров, что и в предыдущих наших исследованиях. Водные экстракты коры больших полушарий и мозжечка подвергали электрофорезу на полпакриламидном геле [95].

Воднорастворимые белки мозга разделяются на 11—14 фракций, причем в мозжечке фракций было несколько меньше, чем в коре мозга. Стимуляция ГП вела к значительным сдвигам в картине фореграмм (рис. 13). В мозжечке во всех экспериментах при стимуляции ГП фракция 4 значительно уменьшалась или исчезала, а иногда вместе с уменьшением эта фракция дробилась на 2—3 микрорные фракции. Заметно увеличивалась фракция 6 (на 30—40%). В ряде случаев увеличивалась фракция 7. Белки воднорастворимых экстрактов коры больших полушарий подразделялись на 12—14 фракций (рис. 14). Стимуляция ГП вела к изменениям значительно большего числа фракций, чем в мозжечке. Как и в мозжечке, значительно уменьшалась или исчезала фракция 4, а фракция 6 значительно возрастала. Кроме того, увеличивались фракции 2 и 10, уменьшалась фракция 12. Таким образом, одна фракция — 4 — в обеих исследованных структурах мозга при стимуляции НА-синапсов уменьшалась, другая фракция — 6 — значительно воз-

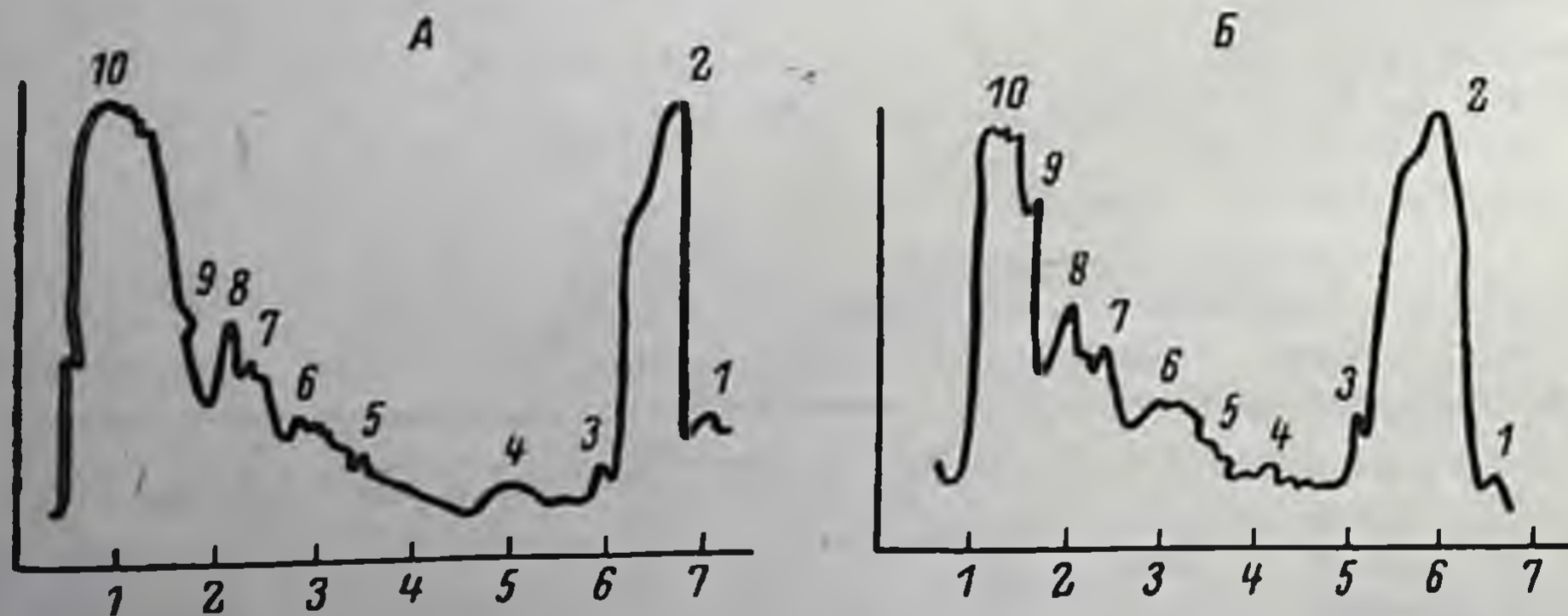


Рис. 13. Денситограмма гель-электрофореграмм растворимых белков мозжечка до (А) и после стимуляции ГП (Б).

По горизонтали — длина геля (в см).

растала. Обе фракции, в особенности 4-я, обладали высокой электрофоретической подвижностью к аноду, что указывает на то, что это кислый белок. Электрофоретическое определение молекулярных масс обнаруженных белков фракций показало, что молекулярная масса 6-й фракции, которая возрастала при стимуляции, была в пределах 19—22 тыс. По-видимому, обнаруженные белковые фракции играют важную роль в норадренергических синаптических механизмах. Необходимы дальнейшие идентификация и исследование функционального значения этих белков.

В настоящее время даже относительно такого изученного мозгоспецифического белка, как S-100, показано, что этот белок является комплексом, состоящим из совершенно отдельных соединений с различными молекулярными массами: 19 тыс., 44 тыс., 71 тыс., и с различными физико-химическими свойствами. Большинство же исследователей нашли, что молекулярный вес белка S-100 равен 21—24 тыс. [34].

Электрофоретическая подвижность и величины молекулярных масс обнаруженных белковых фракций (6-я, 7-я) имеют некоторое сходство с белком S-100, хотя без иммунохимической идентификации в коей мере нельзя говорить об идентичности этих белков. Можно предположить, что показанное в приведенных экспериментах увеличение содержания некоторых белковых фракций, сходных с белком S-100, имеющим преимущественно глиальную локализацию, сопровождающееся одновременным уменьшением другой белковой фракции (4-я), возможно, отражает реципрокные глио-нейрональные отношения, т. е. норадренергическое синаптическое возбуждение ведет к угнетению каких-то нейрональных белков и возрастанию синтеза глиальных белков. Это предположение может хорошо объяснить, например, тот факт, что активирование норадренергической системы, являющейся, как полагают, системой положительного подкрепления, приводит к угнетению синтеза белка, что, казалось бы, несовместимо с подкрепляющей функцией системы.

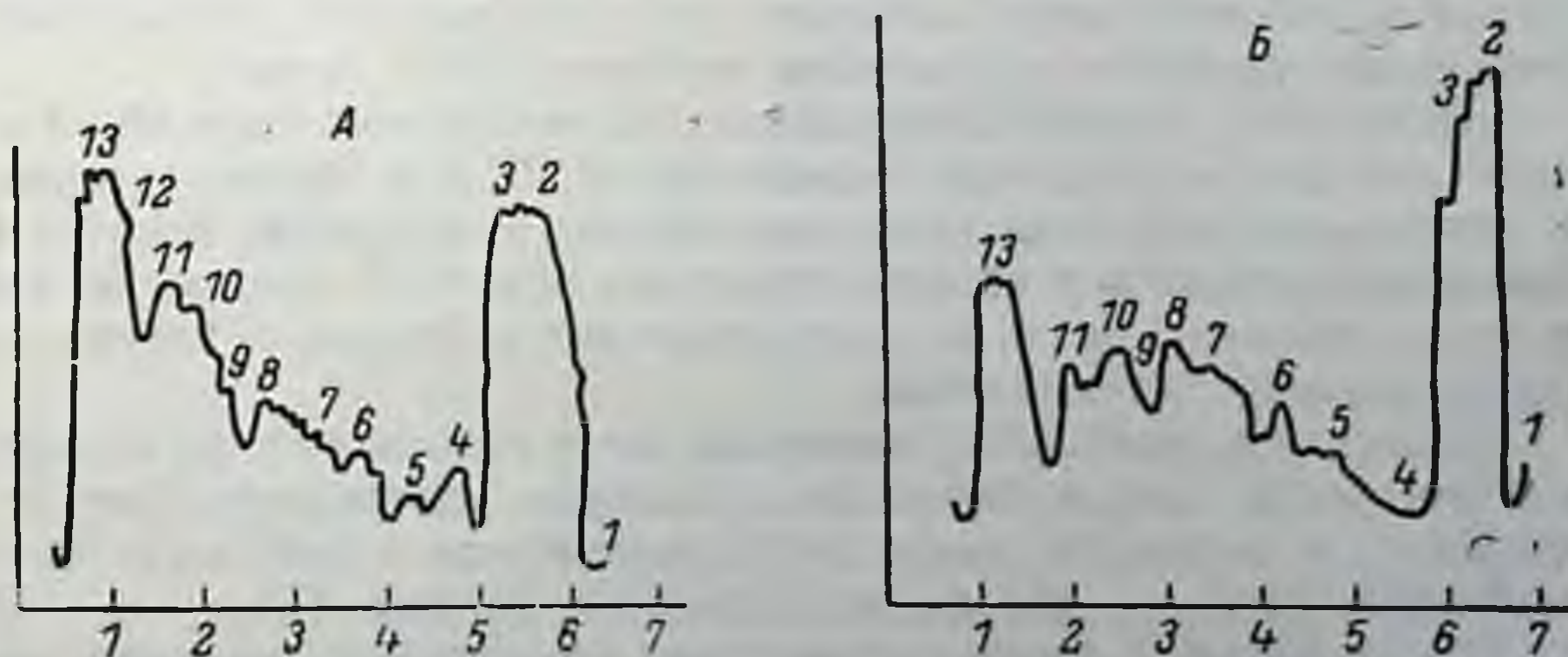


Рис. 14. Денситограмма гель-электрофореграмм растворимых белков коры мозга до (А) и после стимуляции ГП (Б).

По горизонтали — длина геля (в см).



По-видимому, одновременно с понижением синтеза белков в нейроне возрастает синтез белка в глии, а глиальные белки, в частности S-100, вероятно, играют важную роль в процессах синаптической передачи. Рядом исследователей [61, 101, 283] найдено снижение синтеза белка при выработке некоторых условных рефлексов, что объяснялось реципрокными отношениями между процессами синтеза суммарных и «специфических» белков.

При обучении отмечены неоднозначные изменения мембранных и плазматических белков, причем наблюдалось резкое усиление обмена воднорастворимых белков [33]. Снижение обновления белков в синапсосамах отмечено под воздействием НА и других медиаторов [27]. Кемпбелл и Фармер [158] нашли, что НА и серотонин вызывают значительное снижение (до 50%) синтеза белка в рибосомах мозговой ткани. Фенамин, стимулирующий адренергические синапсы, также угнетал синтез белка в мозгу [40].

Данные относительно природы отдельных белков, синтез которых специфически изменяется при синаптическом возбуждении или торможении нейрона, практически отсутствуют. В числе этих белков, кроме мозгоспецифических, могут быть другие белки, которые способны изменять проводимость через синапсы, модулировать чувствительность постсинаптической мембраны и специфических рецепторов.

Ли [339] выделил из головного мозга мышей белок, обладающий высокой способностью связывать  $H^3$ —НА, однако его, по мнению автора, нельзя отнести ни к  $\alpha$ -, ни к  $\beta$ -адренорецепторам. Что касается механизмов трансинаптического действия норадреналиновой системы, выражающегося в угнетении включения метионина в белки мозга, то здесь возможно следующее объяснение. Согласно Танака и соавт. [532], стимуляция ГП у наркотизированных уретаном крыс, т. е. в условиях нашего эксперимента, ведет к значительному высвобождению меченого  $H^3$ —НА в мозгу. А, согласно микроэлектрофоретическим исследованиям, подведение НА к нейронам приводило всегда к гиперполяризации мембраны, подавлению нейронных разрядов и угнетению синтеза РНК и белков.

Кроме того, в наших предыдущих исследованиях было обнаружено как резкое снижение концентрации РНК и белков в ядрах и цитоплазме нейронов, так и значительное уменьшение величины (площади) нейронов и их ядер при стимуляции ГП, что также, вероятно, указывает на то, что угнетение синтеза белков — результат нейронального торможения.

Флекснер и соавт. [218] показали, что в механизмах ингибции синтеза белка циклогексамидом участвуют адренергические механизмы, в частности имело место подавление активности тирозингидроксилазы — одного из ферментов синтеза НА.

Таким образом, приведенные факты показывают, что порадренергические синаптические механизмы играют важную роль в процессах регуляции биосинтеза РНК и белков. Эти регуляторные влияния осуществлялись как на уровне трансляции, так и на уровне

транскрипции. Резкие сдвиги в содержании РНК в ядрах нейронов говорят в пользу последнего. Угнетающее действие пуромицина на биосинтез белка, осуществляемое через подавление трансляции, снималось веществами, стимулирующими адренергические синапсы. Важно отметить, что метаболизм в нейронах регулируется главным образом при трансинаптических воздействиях.

Норадренергические влияния на обмен нуклеиновых кислот и белков можно рассматривать как трофические влияния, которые в конечном счете обеспечивают важнейшие адаптационные механизмы мозга: память, сон и другие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из исследований норадренергической системы следует, что она оказывает регулирующее (модулирующее) влияние на активность многих структур головного и спинного мозга. Изменяя их функциональное состояние, норадренергическая система ГП соответственно условиям модулирует поведенческие, рефлекторные реакции организма. Исследования показали, что влияния, оказываемые норадренергической системой, выражались в основном в угнетении электрической активности нейронов различных областей мозга, в гиперполяризации мембраны нейронов и в изменении ее проницаемости. Норадренергическая система играет определенную роль в механизмах выработки и закрепления некоторых навыков, в частности избегательного поведения. Установлено важное значение норадренергической системы в процессах регуляции парадоксальной фазы сна и судорожной реактивности организма.

Способность норадренергических нейронов в регенеративному спрутингу после аксонотомии, коллатеральному спрутингу и реконструированию синапсов [140, 435] в значительной степени обеспечивает морфологическую и функциональную пластичность мозга, его компенсаторные возможности. Норадренергическая система играет важную роль в процессе индивидуального развития организма. Она начинает действовать еще в период внутриутробного развития, а после рождения и с возрастом роль этой системы возрастает. Несмотря на то, что адренергические нейроны обнаруживаются в мозгу на низких ступенях развития позвоночных — у амфибий и рептилий, — однако собственно норадренергическая система, по-видимому, организуется лишь у млекопитающих и птиц.

Показано значительное влияние норадренергических синапсов, образованных окончанием нейронов ГП, на обмен РНК и белков в центральных нейронах, что можно рассматривать как трофическое влияние этой системы.

Существует большое сходство между этой системой и симпатической нервной системой. В 1923 г. Л. А. Орбели [67] высказал предположение о том, что симпатическая нервная система иннервирует все образования животного организма. Он указывал на большое значение адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы в механизмах приспособления организма

к меняющимся условиям внешней среды. Орбели на основании многочисленных исследований предполагал и о существовании центрального отдела симпатической нервной системы. Недавно было выдвинуто предположение о том, что ГП является «центральным аналогом и конечным органом верхнего симпатического ганглия» [110]. Однако, несмотря на большое сходство норадренергической и симпатической систем, пока нет достаточных оснований для такого заключения. С другой стороны, следует напомнить, что на нейронах ГП обнаружены реципрокные влияния возбуждающих симпатических (чревной нерв) и тормозящих парасимпатических (блуждающий нерв) импульсов [531], которые могут играть важную роль в эфферентных механизмах ГП.

Исследованиями Л. А. Орбели и его сотрудников было выявлено, что после десимпатизации наблюдается ряд метаболических изменений в тканях. В частности, наблюдалось уменьшение потребления кислорода, снижение уровня гликогена в скелетных мышцах. Согласно данным В. А. Говырина [28], десимпатизация сердца сопровождалась нарушениями углеводно-фосфорного и жирового обмена сердечной мышцы вследствие уменьшения в ней содержания катехоламинов. Можно полагать, что полученные нами изменения в обмене РНК и белков при стимуляции или выключении норадренергической системы являются одним из проявлений трофической функции нервной системы, благодаря которой поддерживается ее структурная и функциональная организация. Наблюдаемое при стимуляции ГП уменьшение содержания РНК в цитоплазме, и в частности в ядрах нейронов, указывает на угнетение транскрипции ДНК (генов), ведущей также к угнетению синтеза белков, что нашло подтверждение и в наших радиоизотопных исследованиях. Возможно, что в зависимости от условий внешней среды и внутреннего состояния эта система может изменять активность генетического аппарата в соответствующую сторону.

Действия НА, а также многих гормонов на внутриклеточные метаболические процессы, по-видимому, осуществляются с помощью активирования мембранного фермента — аденилатциклазы, который катализирует образование циклического 3'5'-аденозинмонофосфата из АТФ. Циклический АМФ активирует внутриклеточные ферменты — протеинкиназы и влияет на ряд внутриклеточных и мембранных процессов. Иными словами, цАМФ играет важную роль в опосредовании трофических влияний «симпатической» системы мозга.

Регуляторные, адаптационно-трофические механизмы норадренергической системы мозга нельзя рассматривать в отрыве от других медиаторных систем и от гормональных механизмов. Показана тесная взаимосвязь между норадренергической системой и гипоталамо-гипофизарной системой. Биогенные амины являются одними из важнейших регуляторов активности гипоталамических релизинг-гормонов и соответствующих тропных гормонов гипофиза, которые в свою очередь участвуют в регуляции биосинтеза НА

и других катехоламинов. Морфологические исследования показали существование прямого норадренергического контроля нейросекреторных клеток гипоталамуса и гипофиза. НА может угнетать или усиливать выделение гормонов, например секрета АКТГ угнеталась, а выделение антидиуретического гормона усиливалось. Большинство данных все же свидетельствует о тормозной функции мозгового норадреналина в центральной регуляции гипофизарно-адреналовой системы [110]. Наряду с гормонами гипоталамо-гипофизарной системы в норадренергических механизмах важную роль играют и гормоны коры надпочечников. Гидрокортизон почти всегда повышал обмен и содержание норадреналина в головном мозгу. При угнетении функции коры надпочечников содержание НА в мозгу снижалось, причем особенно резко — в гипоталамусе.

Изучение роли гормонов в процессах обучения и памяти показало их связь с механизмами избегательного поведения. Большинство гормонов гипофиза оказывало значительное облегчающее действие на различные фазы процесса обучения и запоминания избегательного поведения [8, 129, 192], в механизмах которого, как было указано выше, значительную роль играет также норадренергическая система (дорсальный тракт). Все вышеприведенное указывает на важную роль взаимодействия норадренергической системы и гормональных механизмов в адаптивных процессах организма. Очевидно, что процессы адаптации не могут происходить без биохимических, метаболических сдвигов в тканях и системах организма, и в первую очередь — в центральной нервной системе. Вероятно, норадренергическое адаптационно-трофическое действие на клетку осуществляется в две фазы. Первая, связанная с непосредственным действием НА, выражается в гиперполяризации, угнетении электрической активности нейронов и подавлении обменных процессов в ней. Вторая фаза — это выделение и нарастание концентрации стероидных, гипофизарных и некоторых рилизинг-гормонов, которые ведут к индукции (ингибции) биосинтеза генетическим аппаратом клетки.

Следует указать на взаимодействие адренергической системы с холинергическими механизмами мозга. Такое взаимодействие показано в процессах формирования и фиксации временных связей [69], локомоторной активности [376], механизмах парадоксального сна [444]. Ацетилхолин регулирует выделение катехоламинов из норадренергических нервных окончаний коры мозга [448], а норадренергические воздействия изменяют (уменьшают) содержание ацетилхолина в мозгу [247].

Возможно, при очень сильных «стрессорных» раздражениях, поступающих по холинергической системе, норадренергическая система может подавлять выделение ацетилхолина и таким образом предотвращать чрезмерную деполяризацию мембраны нейронов и повышенный внутриклеточный метаболизм. Таким образом, в соответствии с требованиями внешней и внутренней среды норадренергическая система непосредственно и через гипофизарно-ад-

реналовую систему может осуществлять функцию подавления стрессорной реакции организма, эффективно повышая его порог к «стрессорным» раздражителям, и таким образом может предотвращать появление различных нарушений, называемых по Селье [110] «болезнями адаптации». В этом, вероятно, и заключается основной смысл модуляторных влияний ГП на клеточные и мембранные процессы в различных отделах центральной нервной системы.

Изучение мозговых норадренергических механизмов имеет важное значение для практики, в частности для нейро- и психофармакологии. Имеется достаточно данных, говорящих в пользу важной роли норадренергической системы мозга в гомеостазе и развитии судорожных состояний организма. Высказывается предположение о том, что абсолютный и относительный дефицит НА в синансах ведет к возникновению депрессий, а повышение его содержания сопровождается развитием маний [311]. Есть основания полагать, что в происхождении шизофрении лежат генетически обусловленные нарушения обмена НА в мозгу. Норадренергические механизмы могут лежать в основе некоторых нарушений процесса сна, в особенности его парадоксальной фазы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян О. М. Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977. 183 с.
2. Авакян Р. М., Арушанян Э. Б. Влияние катехоламинергических веществ на поведение и ЭЭГ при карозоловых судорогах у крыс. — Журн. высш. нервн. деят., 1974, т. 24, № 6, с. 1263—1270.
3. Арав В. П., Понугаева А. Г. Изменение содержания рибонуклеиновой кислоты в новой коре и гиппокампе золотистых хомяков при деятельности по запасанию корма. — Журн. эволюц. биохим. и физиол., 1971, т. 7, с. 200—201.
4. Арефьева А. М. Интерферометрическое и авторадпографическое исследование белков ганглиозной клетки сетчатки мыши в зависимости от интенсивности раздражения. — Биофизика, 1968, т. 13, № 1, с. 151—152.
5. Арушанян Э. Б. Моноаминергические тормозные синапсы в центральных путях регуляции движений. — Усп. физиол. наук, 1975, т. 6, № 4, с. 100—123.
6. Аршавский В. В. О возможных мозжечковых механизмах прекращения судорожного припадка. — В кн.: Структурная и функциональная организация мозжечка. Л., Наука, 1971, с. 156—158.
7. Аршавский В. В., Плешко А. М. Судорожная активность мозга в связи с различными фазами сна. — В кн.: Матер. 2-го Всесоюз. симп. «Сон и его нарушения». М., Наука, 1972, с. 94—97.
8. Ашмарин И. П., Еропкин М. Ю., Ковалева Т. А., Рожанец В. В. Олигопептиды мозга — анальгетики, стимуляторы памяти и сна. — Молек. бпол., 1978, т. 12, № 5, с. 965—978.
9. Белехова М. Г. О влиянии шейного симпатического нерва на судорожную активность коры больших полушарий головного мозга кошки. — Физиол. журн. СССР, 1963, № 2, с. 164—172.
10. Бессонова О. А., Мартынов В. Н., Толочко З. С. Роль адренергических структур, переднего мозга в выработке условной реакции пассивного избегания. — В кн.: Механизмы физиологических функций. Новосибирск, 1976, с. 86—91.
11. Божко Г. Х., Бару А. М., Краева В. С., Пуйда И. Г., Каренина Т. И. Исследование возможной дерепрессорной функции порадреналина в первой ткани. Диссоциация белков ДНП хроматина в присутствии порадреналина. — В кн.: 7-я нейрохим. конф. Тез. науч. сообщ. Л., 1976, с. 28.
12. Бочарова Л. С. Изменение синтеза РНК при привыкании нейрона моллюска к электрическому раздражению. — В кн.: Клеточные механизмы памяти. Пущино-на-Оке, 1973, с. 146—156.
13. Бродский В. Я. Трофика клетки. М., Наука, 1966. 355 с.
14. Бродский В. Я., Манукян Л. А. Кинетика количественных изменений РНК в клетках Пуркинью мозжечка мыши (цитоспектрофотометрическое исследование). — Цитология, 1969, № 11, с. 1528—1535.
15. Бродский В. Я., Нечаева Н. В. Количественное цитохимическое исследование рибонуклеиновой кислоты в различных нейронах зрительного

- пути при действии светового раздражителя. — Цитология, 1959, № 1, с. 172—176.
16. Буданцев А. Ю. Моноаминергические системы мозга. М., Наука, 1976. 192 с.
  17. Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., Наука, 1967. 265 с.
  18. Векшина П. Л., Романова Г. А., Семенова Т. П. Участие моноаминов в компенсаторных процессах мозга. — В кн.: Сб. науч. тр. Ин-та общ. патол. и патол. физиол., 1976, т. 1, с. 141—144.
  19. Векшина П. Л., Семенова Т. П. Изменение уровня серотонина и норадреналина в мозге белых крыс при обучении на эмоционально различном подкреплении. — Бюл. эксп. биол. и мед., 1976, т. 82, № 11, с. 1285—1286.
  20. Веприщев В. И. О путях регуляции биосинтеза РНК и белка в нейронах. — В кн.: Клеточные механизмы памяти. Пущино-на-Оке, 1973, с. 167—186.
  21. Вернадakis А. Механизмы холинергической и адренергической передачи в ц. н. с. при старении. — В кн.: Международный конгресс геронтологов. Киев, 1972, с. 28.
  22. Воронка Г. Ш., Демин П. И., Рубинская И. Л., Соловьева И. А. Содержание РНК в нейронах и их глиальных клетках-сателлитах супраоптического ядра головного мозга крыс при естественном сне, лишении его парадоксальной фазы и фенаминовой бессоннице. — Укр. биох. журн., 1972, т. 1, № 44, с. 712—717.
  23. Гейншман Ю. Я. Структурные и метаболические проявления функции нейрона. М., Наука, 1974. 207 с.
  24. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., Мир, 1966. 672 с.
  25. Глебов Р. И. Локальный, зависящий от аксонального тока синтез белка п РНК в нервных окончаниях. — В кн.: Успехи нейрохимии. Л., Наука, 1974, с. 39—49.
  26. Глебов Р. И., Крыжановский Г. И. Функциональная биохимия синапсов. М., Медицина, 1978. 325 с.
  27. Глуценко Т. С., Демин П. И. Биогенные амины-медиаторы и активность протенназ в разных отделах головного мозга крыс при сне и лишении его парадоксальной фазы. — Вопр. мед. химии, 1973, т. 19, № 2, с. 181—186.
  28. Говырин В. А. Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. Л., Наука, 1967. 165 с.
  29. Григорян В. З., Ханбабян М. В., Никогосян Л. А., Татевосян Э. Т. О роли мозжечка и симпатической нервной системы в судорожной реактивности организма. — Биол. журн. Армении, 1973, т. 26, № 9, с. 35—39.
  30. Громова Е. А. Эмоциональная память — психологический и физиологический аспекты. — В кн.: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1976, с. 5.
  31. Громова Е. А., Семенова Т. П. Моноаминергическая система мозга как структурная основа функциональной связи эмоций и памяти. — В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л., Наука, 1976, с. 74—78.
  32. Гусель В. А. Функция моноаминергических систем и эпилепсия. — Журн. невропатол. и психиатр., 1977, т. 77, № 6, с. 924—931.
  33. Данилова Р. А., Маркова Е. Е., Жангельдина Г. Т., Воронин Л. Г. Исследование белков синаптических структур головного мозга крыс при условнорефлекторной деятельности. — Журн. высш. нервн. деят., 1977, т. 27, № 4, с. 816—823.
  34. Демин П. И., Нечаева Г. А. Пути внутриклеточного влияния различных медиаторов на активность кислой рибонуклеазы в ткани головного мозга. — В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, Изд-во АН Арм. ССР, 1974, с. 171—176.



35. Денисова А. С. Изменение высшей нервной деятельности собак после введения норадреналина. — Журн. высш. нервн. деят., 1964, т. 14, № 1, с. 40—43.
36. Дергачев О. Г. Молекулярные механизмы памяти. М., Медицина, 1978. 255 с.
37. Джалалшвили Т. А., Ахалкаци Р. Г., Атутидзе К. Д. Влияние биогенных моноаминов на активность ацетилхолинэстеразы во фракциях, обогащенных клетками глии и нейронов. — Сообщ. АН Груз. ССР, 1979, т. 93, № 2, с. 449—452.
38. Долгина С. А., Аршавский В. В. Современные представления о механизмах развития и прекращения судорожного припадка. — Усп. физиол. наук, 1975, № 2, с. 56—92.
39. Елаев Н. Р. Зависимость синтеза РНК и белка в мозге от состояния холин- и адренорецепторов. — Докл. АН СССР, 1974, т. 216, № 2, с. 452—454.
40. Елаев Н. Р. О характере синаптической регуляции синтеза белков в нервных клетках. — Докл. АН СССР, 1975, т. 222, № 6, с. 1477—1479.
41. Жариков С. И., Будащев А. Ю. Влияние пропранолола (ингибитора МАО) на моноаминовые системы мозга. — В кн.: Тез. 3-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пушкино, 1974, с. 119—120.
42. Жуве М. Биохимическая регуляция сна у животных и человека. — В кн.: 4-й Междунар. симп. «Человек в космосе». Ереван, 1971, с. 23—25.
43. Жуве М. Взаимодействие центральных моноаминергических систем в процессах регуляции цикла бодрствование—сон у кошек. — В кн.: Саморегуляция процесса сна. Л., Наука, 1971, с. 40—46.
44. Жуве М. Онейроидная активность и нейрофармакология. — В кн.: Электронно-вычислительная техника в исследованиях нарушений психической деятельности человека. М., 1971, с. 283—296.
45. Закусов В. В. Фармакология. М., Медицина, 1960. 350 с.
46. Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., Медицина, 1973. 271 с.
47. Ильюченко Р. Ю. Действие фармакологических веществ на память и обучение. — Фармакол. и токсикол., 1970, т. 33, № 2, с. 237—246.
48. Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, Наука, 1972. 222 с.
49. Ильюченко Р. Ю. (ред.). Нейрохимические механизмы мозга и памяти. Новосибирск, Наука, 1977. 235 с.
50. Иселпани Т. К., Чохели К. Г., Мгалоблишвили И. Р. Влияние электрического раздражения locus coeruleus на порог гиппокампальной пароксизмальной активности. — Сообщ. АН Груз. ССР, 1979, т. 93, № 1, с. 169—172.
51. Калинина М. К. Изменения условнорефлекторной деятельности у кроликов при комбинированном действии кофеина и адреналина. — Журн. высш. нервн. деят., 1962, т. 12, № 3, с. 555—560.
52. Калужный Л. В. Изменение пищевых и оборотительных условных рефлексов у кроликов при введении в задний гипоталамус норадреналина и карбохолина. — Журн. высш. нервн. деят., 1962, т. 12, № 2, с. 318.
53. Карамян А. И. Методологические основы эволюционной нейрофизиологии. Л., Наука, 1969. 135 с.
54. Карманова И. С. Эволюция сна. Л., Наука, 1977. 174 с.
55. Князев Г. Г., Никифоров А. Ф. Анализ участия центральных норадренергических структур в процессах воспроизведения следа памяти. — Физиол. журн. СССР, 1976, т. 62, № 2, с. 169—174.
56. Кожечкин С. И. Влияние ацетилхолина, норадреналина и серотонина на спонтанную и вызванную активность нейронов зрительной коры кролика. — В кн.: Тез. 3-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пушкино, 1974, с. 129—131.
57. Комисаренко В. П., Кононенко В. Я., Давиденко Л. М. Влияние ингибиторов функции коры надпочечных желез (ФКНЖ) на содержание

- катехоламинов в различных отделах мозга. — Физиол. журн. (укр.), 1977, т. 23, № 3, с. 291—296.
58. Костюк П. Г. Некоторые эволюционные проблемы в современной нейрофизиологии. — Журн. эволюц. биохим. и физиол., 1975, т. 11, № 1, с. 3—10.
  59. Кошляниц Х. С. Проблемы эволюции процессов возбуждения и торможения и эволюция функций первой системы. М., Изд-во АН СССР, 1963, с. 31.
  60. Кошляниц О. Х., Эйкель М., Макарова М. Ю. Роль подкрепления в изменениях хемореактивных свойств церебральных нейронов, как возможной основы замыкания временной связи. — В кн.: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1979, с. 84.
  61. Кругликов Р. И. Процессы консолидации и некоторые его нейрохимические механизмы. — Усп. физиол. наук, 1978, т. 9, № 3, с. 3—28.
  62. Манина А. А. Пластичность пирамидного аппарата при функциональной стимуляции головного мозга. — Докл. Болг. АН, 1972, т. 25, № 9, с. 1277—1280.
  63. Манина А. А. К вопросу о субклеточных механизмах памяти. — В кн.: Тез. 3-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1974, с. 80.
  64. Манина А. А. Ультраструктурные основы деятельности мозга. Л., Медицина, 1976. 183 с.
  65. Манукян Л. А., Ханбабян М. В., Григорян А. А., Караманукян А. К., Назарян О. А. Об изменениях содержания белков и РНК в мозге при обучении. — Биол. журн. Армении, 1976, т. 29, № 6, с. 106—107.
  66. Окуджава В. М., Ветрогон Ф. Г., Мествиришвили Л. П. Содержание катехоламинов в эпилептическом очаге. — В кн.: Тез. науч. сообщ. 6-й Всесоюз. конф. по нейрохимии. Л., 1972, с. 113.
  67. Орбели Л. А. Теория адаптационно-трофического влияния первой системы. — Избр. труды. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1948, т. 2. 455 с.
  68. Орлова Н. В. Влияние угнетения синтеза норадреналина на процессы памяти. — В кн.: Тез. 3-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1974, с. 139—140.
  69. Орлова Н. В. Взаимодействие порадренергических и холинергических механизмов мозга в процессах формирования и фиксации временных связей. — В кн.: Тез. 4-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1979, с. 58.
  70. Панов А. Н. Лишение парадоксальной фазы сна у крыс и стимуляция норадреналином биосинтеза циклического АМФ в гомогенатах головного мозга. — Физиол. журн. СССР, 1978, т. 64, № 10, с. 1478—1481.
  71. Пигарева З. Д., Букиш М. М., Гурштейн Л. М., Доведова Е. Л., Камышева А. С., Узбеков М. Г. О роли зрительных раздражителей в возрастной морфохимической дифференцировке мозга. — В кн.: Физиология и биохимия онтогенеза. Л., Наука, 1977, с. 119—123.
  72. Прахье И. Б. Влияние веществ, изменяющих уровень моноаминов на аудиогенный судорожный припадок у крыс. — Бюл. экск. биол., 1973, № 9, с. 23—26.
  73. Протасова Т. Ц. Гормональная регуляция активности ферментов. М., Медицина, 1975. 237 с.
  74. Райолл Р. В. Фармакология синаптической передачи в спящем мозге. — В кн.: Фармакология и физиология синаптической передачи. Л., Наука, 1973, с. 177—208.
  75. Ракицкая В. В. Влияние измененного состояния гипофиз-адреналовой системы на содержание порадреналина в мозге. — Пробл. эндокринолог., 1973, т. 19, № 4, с. 57—62.
  76. Ракицкая В. В., Шалинина В. Г. Содержание порадреналина в мозге животных после удаления надпочечных желез. — Физиол. журн. СССР, 1973, т. 59, № 9, с. 1337—1340.
  77. Рейшицева В. М. Содержание порадреналина в разных частях головного мозга крыс при введении ганглерона и нитеро- и экстероцептивных

- воздействиях на этом фоне. — В кн.: Нейрогуморальные механизмы рефлекторных реакций. Минск, Наука и техника, 1973, с. 73—76.
78. Саркисян Р. Ш. Электрофизиологическое исследование проекций голубого пятна в кору больших полушарий у крысы. — В кн.: Тез. конф. молод. ученых. Ереван, Изд-во АН Арм. ССР, 1977, с. 32.
  79. Семенова Т. П., Ли О. Н., Грищенко Н. П., Нестерова П. В. Влияние избирательного повреждения серотонин-, дофамин- инорадренергической систем мозга на обучение, память и общий уровень активации ц. н. с. животных. — В кн.: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. «Память и следовые процессы». Пущино, 1979, с. 60—62.
  80. Силицкий В. П. Электроэнцефалографическая характеристика состояния судорожной готовности. — Физиол. журн. (укр.), 1969, т. 15, № 6, с. 815—822.
  81. Стабровский Е. М. Функциональная активность хромоаффинной системы у круглоротых и рыб. — В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., Наука, 1969, с. 219—223.
  82. Талалаенко А. Н. К механизму угнетающего влияния норадреналина и серотонина на условную реакцию избегания крысы. — Фармакол. и токсикол., 1973, т. 36, № 5, с. 517—520.
  83. Татевосян Э. Т. О роли симпатической нервной системы в судорожной реактивности животных. Канд. дис. Ереван, Ереванский мед. ин-т, 1975.
  84. Темков И., Ацев Е., Дицова А., Йорданов Б. Влияние ларгактила на эпилепсию (клинические, биохимические, энцефалографические исследования). — Журн. невропатол. и психиатр., 1958, т. 58, № 10, с. 1164—1175.
  85. Третьяк Т. М. Нейромедиаторы и макромолекулярный синтез. — Усп. физиол. наук, 1978, № 4, с. 103—116.
  86. Уолкер Р. Д., Керкут Д. А. Сравнительное исследование нейронов шивки, насекомого и улитки. — В кн.: Сравнительная фармакология синпатических рецепторов. Л., Наука, 1977, с. 190—199.
  87. Утевский А. М. Катехоламины как регуляторные и блокаторные факторы в общей системе биогенных аминов. — В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., Наука, 1969, с. 5—14.
  88. Фельдман Г. Л., Федоренко Г. М., Гусатицкий В. Н. Изучение топографии и уровня синтеза белка в крупных пирамидных нейронах во время сна и бодрствования. — Цитология, 1979, т. 21, № 4, с. 429—433.
  89. Ханбабян М. В. Механизмы анализа афферентной импульсации в задней доле мозжечка (пути и механизмы зрительной афферентации в мозжечке). Докт. дис. Ереван, АН Арм. ССР, 1973.
  90. Ханбабян М. В., Караманукян А. К., Ерицян И. Х. Включение  $H^3$ -уридина в различные структуры мозга при стимуляции норадренергической системы ствола. — В кн.: Тез. конф. «Вопросы молекулярно-клеточной биологии». Ереван, Изд-во АН Арм. ССР, 1979, с. 104—106.
  91. Ханбабян М. В., Караманукян А. К., Манукян Л. А. Влияние стимуляции норадренергических синапсов на содержание РНК в ядрах и цитоплазме нейронов коры больших полушарий и мозжечка. — Цитология, 1978, т. 20, № 8, с. 922—925.
  92. Ханбабян М. В., Караманукян А. К., Назарян О. А., Манукян Л. А., Саркисян Л. В. Обучение реакции избегания электрического тока и синтез РНК, белков в нейронах крысы после выключения норадренергической системы мозга. — Биол. журн. Армении, 1978, т. 31, № 11, с. 1224—1225.
  93. Ханбабян М. В., Манукян Л. А. О значении моноаминергической системы мозга в процессах обучения. — В кн.: Тез. 12-го съезда физиол. Тбилиси, 1975, с. 185.
  94. Ханбабян М. В., Манукян Л. А., Саркисян Л. В., Захарян Э. Г. Роль моноаминергической системы мозга в процессах обучения. — Биол. журн. Армении, 1974, т. 27, № 11, с. 34—37.

95. Ханбабян М. В., Пазарян О. А. Изменения в составе воднорастворимых белков коры больших полушарий и мозжечка при стимуляции порадренических синансов. — Биол. журн. Армении, 1978, т. 31, № 4, с. 418—420.
96. Ханбабян М. В., Саркисян Р. Ш. О порадренической проекции мозжечка. — В кн.: Матер. Всесоюз. симпоз. «Структурная и функциональная организация мозжечка». Ереван, 1977, с. 96.
97. Ханбабян М. В., Саркисян Р. Ш. Исследование проекции голубого пятна в кору больших полушарий и мозжечок. — В кн.: 3-й съезд Арм. физиол. общ-ва. Ереван, 1979, с. 188—192.
98. Хачатрян Г. С., Степанян Л. А., Аветисян И. Г. Обмен некоторых свободных аминокислот, катехоламинов и серотонина в мозгу под влиянием естественных физиологических воздействий. — В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, Изд-во АН Арм. ССР, 1978, с. 221—237.
99. Хмелько А. Г. Влияние адреналина на активность денолимераз нуклеиновых кислот отдельных участков головного мозга адреналэктомированных кроликов. — Физиол. журн. (укр.), 1972, т. 18, № 6, с. 821—825.
100. Ченурнов С. А., Белый В. П. Исследование реакции нейронов амигдалы кролика на ацетилхолин и порадренилин микрофоретическим методом. — Нейрофизиология, 1974, № 4, с. 407—417.
101. Эванс К. А., Керкут Дж. Действие нембуталового наркоза, электрического раздражения лап и выработки оборонительного рефлекса на активность ацетилхолинэстеразы и содержание белка в различных отделах мозга крысы. — Журн. эволюц. биохим. и физиол., 1979, т. 15, № 3, с. 254—262.
102. Agranoff B., Davis R., Brink J. Chemical studies on memory fixation in goldfish. — Brain Res., 1966, v. 1, N 30, p. 3—309.
103. Agranoff B. W., Klinger P. D. Puromycin effect on memory fixation in the goldfish. — Science, 1964, N 145, p. 952—953.
104. Ahlenius S., Engel J. A role of central noradrenaline in the mediation of avoidance behaviour. — Acta physiol. Scand., 1973, Suppl., N 396, p. 83—89.
105. Ahlquist R. P. A study of the adrenotropic receptors. — Amer. J. Physiol., 1948, v. 153, N 3, p. 586—600.
106. Ahn Ho Sam, Makman Maynard H. Neurotransmitter-sensitive adenylate cyclase in the hypothalami of guinea-pig, rat and monkey. — Brain Res., 1977, v. 138, N 1, p. 125—138.
107. Alonso G. L'innervation catécholaminérgique du système hypothalamo-posthypophysaire. Etude chez le rat par radio-autographie a haute résolution. — C. r. Acad. sci., 1973, D277, N 24, p. 2769—2771.
108. Amaral D. G., Foss Y. A. Locus coeruleus lesions and learning. — Science, 1975, N 188, p. 377—378.
109. Amaral D. G., Routtenberg A. Locus coeruleus and intracranial self-stimulation. A cautionary note. — Behav. Biol., 1975, N 13, p. 331—338.
110. Amaral D. G., Sinnamon H. M. Locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. — Progr. Neurobiol., 1977, v. 9, N 3, p. 147—196.
111. Amatruda T. T., Black D., McKenna T., McCarley R., Hobson J. Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: differential effects of carbachol injections at pontine brain stem sites. — Brain Res., 1975, v. 98, N 3, p. 501—515.
112. Anden N. E., Dahlström A., Fuxe K., Olson L., Ungerstedt H. A scending noradrenaline neurons from the pons and medulla oblongata. — Experientia, 1966, N 33, p. 44—46.
113. Anderson E. G., Haas H. L., Hesli L. Comparison of effects of noradrenaline and histamine with cyclic AMP on brain stem neurones. — Brain Res., 1973, v. 49, N 2, p. 471—475.
114. Angyan L. Sleep induced by hypothalamic self-stimulation in cat. — Physiol. a. Behav., 1974, v. 13, N 4, p. 697—701.

115. Anisman H. Time dependent variations in aversively motivated Behaviors: Nonassociative effects of cholinergic and catecholaminergic activity. — *Psychol. Rev.*, 1975, N 82, p. 359—385.
116. Anlezark G., Crow T., Greenway A. Impaired learning and decreased cortical norepinephrine after bilateral locus coeruleus lesion. — *Science*, 1973, v. 181, N 4100, p. 682—684.
117. Anlezark G., Walter D., Arbuthnott G., Crow T., Eccleston D. The relationship between noradrenaline turnover in cerebral cortex and electrical self-stimulation through electrodes in the region of locus coeruleus. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, N 4, p. 677—681.
118. Arbuthnott G., Christie J., Crow T., Eccleston D., Walter D. The effect of unilateral and bilateral lesions in the locus coeruleus on the levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in neocortex. — *Experientia*, 1973, N 29, p. 52—53.
119. Arbuthnott G., Christie J., Crow T., Eccleston D., Walter D. Lesions of the locus coeruleus and noradrenaline metabolism in cerebral cortex. — *Exp. Neurol.*, 1973, v. 41, N 2, p. 411—417.
120. Aserinsky E., Kleitman N. Regularity occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. — *Science*, 1953, v. 118, p. 273—274.
121. Atlas D., Teichberg V., Changeux J. Direct evidence for beta-adrenoreceptors on the Purkinje cells of mouse cerebellum. — *Brain Res.*, 1977, v. 128, N 3, p. 532—536.
122. Auffray P., Marcelloux J., Bahy C., Mile, Albe-Fessard D. Hiperphagie induite chez l'oie par injections intraventriculaires de 6-hydroxydopamine. — *C. r. Acad. sci.*, 1973, D276, N 3, p. 347—350.
123. Austin J., Takaori S. Studies of connections between locus coeruleus and cerebral cortecs. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1976, v. 26, N 2, p. 145—160.
124. Avoli M., Barra P., Brancati A. Interactions between prostaglandins E<sub>1</sub> and some inhibitors of prostaglandin synthetase in the rat brain. — *Neurosci. Lett.*, 1978, Suppl., N1, p. 171.
125. Axelrod J. The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline. — In: *Clinical chemistry of monoamines*. Amsterdam, Pub. Elsevier Co., 1963, p. 5—18.
126. Axelrod J. Biogenic amines and their impact in psychiatry. — *Seminars in Psychiatry*, 1972, v. 4, p. 199—210.
127. Axelrod J. The fate of noradrenaline in the sympathetic neurone. — *Harvey Lectures*, 1973, Ser. 67, p. 175—197.
128. Axelrod J. Aromatic amino acids, neurotransmitters and biogenic amines. — *Annu. Rept. Tanabe Amino Acid Res. Found.*, Osaka, 1974, p. 1—9.
129. Bailey W. H., Weis J. Evaluation of a memory deficit in vasopressin-deficient rats. — *Brain Res.*, 1979, v. 162, N 1, p. 174—178.
130. Baldessarini R. J., Karobath M. Biochemical physiology of central synapses. — *Annu. Rev. Physiol.*, v. 35, Palo Alto, Calif., 1973, p. 273—304.
131. Balsamo E., Bert J. Discordance des effets de la reserpine sur les pointes d'ites. «P. G. O.» chez un primate et chez le chat. — *Rev. électroencephalogr. et neurophysiol.*, 1974, v. 4, N 3, p. 505—506.
132. Barker J. L. Supraoptic neurosecretory cells: adrenergic and cholinergic sensitivity. — *Science*, 1971, v. 171, p. 208—210.
133. Bartels W. Die Ontogenese der aminhaltigen Neuronensysteme in Gehirn von *Rana temporaria*. — *Z. Zellforsch.*, 1971, N 116, S. 94—118.
134. Bastian J., Ridlon S. Effects of drugs on spinal asphyxial convulsions in mice. — *Fed. Proc.*, 1958, N 17, p. 347—348.
135. Belleruche J., Das I., Bradford H. F. Absence of an effect of histamine, noradrenaline and depolarizing agents on the levels of adenosine 3'5'-monophosphate in nerve endings from cortex. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, v. 23, N 4, p. 835—843.
136. Belluzzi J. D., Ritter S., Wise C. D., Stein L. Substantia nigra self-stimulation; Dependence on noradrenergic reward pathways. — *Behav. Biol.*, 1975, v. 13, N 1, p. 103—111.

137. Bergström D., Kellar K. Effect of electroconvulsive shock on monoaminergic receptor binding sites in rat brain. — *Nature*, 1979, v. 278, N 5703, p. 464—466.
138. Berry R. W. Ribonucleic acid metabolism of a single neuron: correlation with electrical activity. — *Science*, N 166, p. 1021—1023.
139. Bhargava K., Bhargava R., Gupta M. Central adrenoreceptors concerned in the release of adrenocorticotrophic hormone. — *Brit. J. Pharm.*, 1972, v. 45, N 4, p. 682—683.
140. Björklund A., Moore R. Y., Stenevi U. Studies on morphological plasticity of central adrenergic neurons. — *Acta physiol. Scand.*, 1973, v. 89, N 396, p. 31—33.
141. Björklund A., Stenevi U. Nerve growth factor: stimulation of regenerative growth of central noradrenergic neurons. — *Science*, 1972, v. 175, p. 1251—1253.
142. Björklund A., Stenevi U. Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. — *Physiol. Rev.*, 1979, v. 59, N 1, p. 62—150.
143. Blaszkowski T., Bogdanski D. Evidence for sodium dependent outward transport of the <sup>3</sup>H-norepinephrine mobilised by calcium at the adrenergic synapse. Inhibition of transport by desipramine. — *Life Sci.*, 1972, v. 11, N 18, p. 867—876.
144. Blaustein M., Blehm D., Johnson E., Needleman P., Osborn C. Calcium-dependent norepinephrine release from synaptosomes. — *J. Gen. Physiol.*, 1973, v. 2, N 61, p. 260—263.
145. Blaustein M., Johnson E., Needleman P. Calcium dependent norepinephrine release from presynaptic nerve endings in vitro. — *Procid. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, v. 69, N 8, p. 2237—2240.
146. Blomstrand C., Hallen O., Hamberger A., Jarlstedt J. Quantitative cytochemical aspects on the mechanism of central compensation after unilateral vestibular neurotomy. — *Acta Otolaringol.*, 1966, N 1, p. 113—120.
147. Bloom F. E. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, rafe nucleus and substantia nigra of the rat. — *J. Comp. Neurol.*, 1974, v. 4, N 155, p. 469—482.
148. Bloom F., Hoffer B., Siggins E. Studies on norepinephrine containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. I. Localisations of the fibers and their synapses. — *Brain Res.*, 1971, N 25, p. 501—521.
149. Bobillier P., Sakai K., Seguin S., Jouvet M. Effets de la déprivation de sommeil sur l'incorporation d'acides aminés marqués dans les protéines cérébrales du rat. — *C. r. Soc. biol.*, 1971, v. 1, N 165, p. 118—123.
150. Bohus B. Neuropeptides and Memory. — *Symbioses*, 1979, v. 1, N 11, p. 47.
151. Boissier J.-R., Portmann E., Tillement J.-P. Répartition des catécholamines dans le noyau caudé et le putamen, le pallidum et la substance noire du cerveau de rat. — *C. r. Acad. sci.*, 1973, N 1, p. 89—91.
152. Boisson M., Chalazonitis N. Stabilisation of bursting neurons by exogenous catecholamines during intracellular accumulation. — In: *Neurobiology invertebrates: Gastropoda brain*. Budapest, Acad. kiado, 1976, p. 425—434.
153. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique et activite électrique corticale. — *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, v. 6, p. 119—125.
154. Bremer F. Structures hypnogéniques cérébrales. — В кн.: *Механизмы деятельности головного мозга*. Тбилиси, Мецниереба, 1975, с. 191—197.
155. Brownstein M., Axelrod J. Pineal gland: 24-hour rhythm in norepinephrine turnover. — *Science*, 1974, v. 4133, N 184, p. 163—165.
156. Brus R. Activity of some enzymes which synthesize and metabolize catecholamines in the brain, peripheral organs in developing rats. — *Arch. Immunol. et Exps.*, 1975, v. 4, N 23, p. 449—457.
157. Calderini C., Carlsson A., Nordstrom C. Monoamine metabolism during bicuculline-induced epileptic seizures in the rat. — *Brain Res.*, 1978, v. 2, N 157, p. 295—302.

158. Campbell I. K., Farmer J. The response of an isolated artery to sympathomimetic amines. — *J. Pharm. a. Pharmacol.*, 1968, v. 1, N 20, p. 19—25.
159. Cardinali D., Nagle C., Rosner J. Incorporation of <sup>3</sup>H-leucine into proteins in the hypothalamus and the anterior hypophysis. Effects of pinealectomy, superior cervical ganglionectomy and continuous exposure to light or darkness. — *Neuroendocrinology*, 1974, v. 2, N 16, p. 74—83.
160. Carlsson A. Drugs which block the storage of 5-hydroxytryptamine and related amines. — In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin—Heidelberg—New York, Springer-Verlag, 1966, N 19, p. 529—592.
161. Caulfield M., Kirby P. Hyperpolarizations and increases in cyclic AMP produced by catecholamines in sympathetic ganglia are mediated by different receptors. — *J. Physiol.*, 1978, v. 277, p. 59—60.
162. Cavoy A., Monmaur P., Delacour J. Analyse ontogénétique du rythme theta au cours du sommeil paradoxal chez le rat. — *C. r. Acad. sci.*, 1977, N 13, p. 1203—1205.
163. Cedarbaum J., Aghajanian G. Noradrenergic neurons of the locus coeruleus: inhibition by epinephrine and activation by the  $\alpha$ -antagonist piperoxane. — *Brain Res.*, 1976, v. 2, N 122, p. 413—419.
164. Cedarbaum J. M., Aghajanian G. K. Activation of locus coeruleus neurons by periferal stimuli: modulation by a collateral inhibitory mechanism. — *Life Sci.*, 1978, v. 13, N 23, p. 1383—1392.
165. Chappuis A., Enz A., Iwangoff P. The influence of adrenergic effectors on the cationic pump of brain cell membrane. — *Triangle*, 1975, v. 2, N 14, p. 93—98.
166. Chu N., Bloom F. E. Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and waking. — *Science*, 1973, N 179, p. 908—910.
167. Chu N., Bloom F. The catecholamine-containing neurons in the cat dorso-lateral pontine tegmentum: distribution of the cell bodies and some axonal projections. — *Brain Res.*, 1974, N 66, p. 1—21.
168. Clark C., Hoyler E., Davis J. Failure to find  $\beta$ -adrenergic receptor binding in guinea pig cerebral cortex with <sup>3</sup>H-dihydroalprenolol. — *Brain Res.*, 1977, v. 2, N 127, p. 313—316.
169. Clavier R., Corcoran M. Attenuation of self-stimulation from substantia nigra but not dorsal tegmental noradrenergic bundle by lesions of sulcal prefrontal cortex. — *Brain Res.*, 1976, v. 1, N 113, p. 59—69.
170. Clavier R., Fibiger H., Phillips A. Evidence that self-stimulation of the region of the locus coeruleus in rats does not depend upon noradrenergic projections to telencephalon. — *Brain Res.*, 1976, v. 1, N 113, p. 71—81.
171. Cohen R. P., Hamburg M. D. Evidence for adrenergic neurons in a memory access pathway. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1975, v. 3, N 3, p. 519—523.
172. Conrad L., Leonard C., Pfraff D. Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. — *J. Comp. Neurol.*, 1974, N 156, p. 179—206.
173. Corcoran M., Fibiger H., McCaughran J., Wada J. Potentiation of amygdaloid kindling and metrazol-induced seizures by 6-hydroxydopamine in rats. — *Exp. Neurol.*, 1974, v. 45, N 1, p. 118—133.
174. Costa M., Eranko O., Eranko L. Hydrocortisone-induced increase in the histochemically demonstrable catecholamine content of sympathetic neurons of the newborn rat. — *Brain Res.*, 1974, v. 67, N 3, p. 457—466.
175. Coyle J., Henry D. Catecholamines in fetal and newborn rat brain. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, N 1, p. 61—67.
176. Cramer H., Johnson D., Hanbauer I., Silberstein S., Kopin I. Accumulation of adenosine 3,5-monophosphate induced by catecholamines in the rat superior cervical ganglion in vitro. — *Brain Res.*, 1973, v. 53, N 1, p. 97—104.
177. Coyle J., Axelrod J. Tyrosine hydroxylase in rat brain: developmental characteristics. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, N 4, p. 1117—1123.

178. Crout J., Muskus A., Trendelenburg U. Effect of tyramine in isolated guinea pig atria in relation to their noradrenaline stores. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1962, N 18, p. 600—611.
179. Crow T. Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation. I. A review of some data. — *Psychol. Med.*, 1972, N 2, p. 414—421.
180. Crow T., Arbuthnott G. Function of catecholamine-containing neurones in mammalian central nervous system. — *Nature, New Biol.*, 1972, v. 338, N 86, p. 245—246.
181. Crow T., Deakin J., File S., Longden A., Wendlandt S. The locus coeruleus noradrenergic system—evidence against a role in attention, habituation, anxiety and motor activity. — *Brain Res.*, 1978, v. 155, N 2, p. 249—261.
182. Crow T. I., Wendlandt S. The role of the locus coeruleus in the acquisition of a conditioned avoidance response. — *J. Physiol.*, 1975, v. 252, N 2, p. 51—52.
183. Cuello A., Horn A., Maskay A., Iversen L. Catecholamines in the median eminence: new evidence for a major noradrenergic input. — *Nature*, 1973, v. 244, N 5408, p. 465—467.
184. Dahlström A., Fuxe K. Evidence of the existence of monoamine neurons in the central nervous system. III. The distribution of monoamine terminals in the central nervous system. — *Acta physiol. Scand.*, 1965, v. 64, Suppl., N 247, p. 1—85.
185. Dahlström A. Aminergic transmission. Introduction and Short Review. — *Brain Res.*, 1973, N 62, p. 441—460.
186. Degueurce A., Leger L., Pujol J. Control of tyrosinehydroxylase activity in the locus coeruleus by raphe nuclei. — *Neuros. Lett.*, 1978, Suppl., N 1, p. 277.
187. Davis R., Vaughan P. Pharmacological properties of feline red nucleus. — *Internat. J. Neuropharmacol.*, 1969, v. 2, N 8, p. 475—488.
188. Dell P., Bonvallet M., Hugelin H. Tonus sympathique adréralin et contrôle réticulaire de la motricité spinale. — *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1954, N 6, p. 559—618.
189. Dement W., Henry P., Cohen H., Ferguson J. Studies on the effect of REM deprivation in humans and animals. — *Association for Res. in Nervous and Mental Disease*, 1967, v. 45, p. 456—468.
190. Dement W. C., Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movement, body motility, and dreaming. — *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1957, N 9, p. 673—690.
191. De Wied D. Peptides and Behavior. — *Life Sci.*, 1977, N 20, p. 195—204.
192. De Wied D., Bohus B., Gispen W., Urban I., Wimersma G. van. Pituitary peptides — on motivational, learning and memory processes. — *Proc. 6th Int. Cong. Pharmacol.*, Oxford, 1976, v. 3, p. 19—30.
193. Di Giusto E., King M. Chemical sympatectomy and avoidance learning in the rat. — *J. Comp. a. Physiol. Psychol.*, 1972, v. 81, N 3, p. 491—500.
194. Dillier N., Laszlo J., Müller B., Koella W., Olpe H. Activation of an inhibitory noradrenergic pathway projecting from the locus coeruleus to the cingulate cortex of the rat. — *Brain Res.*, 1978, v. 154, N 1, p. 61—68.
195. Dolphin A., Jenner P., Marsden C. 3-Methoxy-4-hydroxyphenilglycol sulphate (MOPEG-SO<sub>4</sub>) as an index of cerebral noradrenaline turn over following depletion of transmitter stores in the rat. — *J. Pharm. a. Pharmacol.*, 1978, v. 30, N 9, p. 580—582.
196. Dresse A. Importance de system mésencephalon-télecephalique noradrénergique comme substratum anatomique du compartiment d'autostimulation. — *Life Sci.*, 1966, v. 3, p. 759—762.
197. Drucker-Colin R. Neurohumoral mechanisms of sleep and wakefulness. — *Ann. Inst. biol. Univ. nuc. auton. Mex.*, Ser. Biol. exp., 1972, v. 43, N. 1, p. 57—67.
198. Drucker-Colin R., Spanis C. Is there a sleep transmitter. — *Progr. Neurobiol.*, 1976, v. 6, N 1, p. 1—22.



199. Dubois M., Scuvée-Moreau J., Dresse A. Essai d'enregistrement de l'activité électrophysiologique du locus coeruleus du rat. — *Neuropsychobiology*, 1976, v. 2, N 4, p. 203—210.
200. Eccles J., Schmidt R., Willis W. Pharmacological studies of presynaptic inhibition. — *J. Physiol.*, 1963, v. 168, p. 500—520.
201. Ellison G., Handel J., Rogers R., Weiss J. Tricyclic antidepressants effects on extinction and fear learning. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1975, v. 3, N 1, p. 7—11.
202. Eluel R. Dependence of synaptic transmission on protein metabolism of nerve cells: a possible electrokinetic mechanism of learning. — *Nature*, 1966, v. 210, p. 1127—1131.
203. Emmelin N., Trendelenburg U. Degeneration activity after parasympathetic denervation. — *Ergeb. Physiol.*, 1972, N 66, p. 147—211.
204. Euler U. S. *Noradrenaline*. Springfield, 1956. 180 p.
205. Euler U. S. Regulation of catecholamine metabolism in the sympathetic nervous system. — *Pharmacol. Revs.*, 1972, v. 24, N 2, p. 365—369.
206. Euler U. S. Synthesis, uptake and storage of catecholamines in adrenergic nerves. The effect of drugs. — In: *Handbook of experimental pharmacology*. V. 33. Catecholamines. Berlin—New York, 1972. p. 186—230.
207. Euler U. S., Hillarp N. Evidence for the presence of noradrenaline in sub-microscopic structures of adrenergic axons. — *Nature*, 1956, N 177, p. 44—45.
208. Farber J., Ellman S. J., Mattiace L., Holtzman A., Ippolito P., Halperin R., Steiner S. Differential effects of unilateral dorsal hindbrain lesions on hypothalamic self-stimulation in the rat. — *Brain Res.*, 1976, N 112, p. 148—155.
209. Farley I., Hornykiewicz O. Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. — *Brain Res.*, 1977, v. 126, N 1, p. 53—62.
210. Fekete M., Stark E., Herman J., Palkovits M., Kanyicska B. Catecholamine concentration of various brain nuclei of the rat as affected by ACTH and corticosterone. — *Neurosci Lett.*, 1978, v. 10, N 1—2, p. 153—158.
211. Feldberg W., Fleischauer K. The hippocampus as the site of origin of the seizure discharge produced by tubocurarine acting from the cerebral ventricles. — *J. Physiol.*, 1963, N 168, p. 435.
212. Ferrendelli J., Kinschard D. Cyclic nucleotides in epileptic brain: effects of pentylentetrazol on regional cyclic AMP and cyclic GMP levels in vivo. — *Epilepsia*, 1977, v. 18, N 4, p. 525—531.
213. Fibiger H., Philipps A., Zis A. Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal dopaminergic projections. — *Pharm. Biochem. a. Behav.*, 1974, v. 2, N 1, p. 87—96.
214. Finch C. Catecholamine metabolism in the brains of ageing male mice. — *Brain Res.*, 1973, N 52, p. 261—276.
215. Flexner L. Memory in mice dissected with antibiotics. — *Amer. J. Diss. Child.*, 1967, v. 114, p. 574—580.
216. Flexner L., Flexner J. Intracerebral saline: Effect on memory of trained mice treated with puromycin. — *Science*, 1968, v. 159, p. 330—331.
217. Flexner J., Flexner L., Stellar E. Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. — *Science*, 1963, N 141, p. 57.
218. Flexner L., Serota R., Goodman R. Cycloheximide and acetylheximide: inhibition of tyrosine hydroxylase activity and amnesic effects. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1973, v. 70, p. 354—356.
219. Flood J., Larvik M., Bennett E., Orme A., Rosenzweig M. The effect of stimulants, depressants, and protein synthesis inhibition on retention. — *Behav. Biol.*, 1977, v. 20, N 2, p. 168—183.
220. Folbergrova J. Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in mouse cerebral cortex during homocysteine convulsions and their prevention by sodium phenobarbital. — *Brain Res.*, 1975, v. 92, N 1, p. 165—169.
221. Footes L., Freedman R., Oliver P. Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey cortex. — *Brain Res.*, 1975, N 86, p. 229—242.

222. Freedman R., Foon S., Bloom F. Histochemical characterization of neocortical projection of the nucleus locus coeruleus in the squirrel monkey. — *J. Comp. Neurol.*, 1975, N 164, p. 209—232.
223. Freedman R., Hoffer B. Phenothiazine antagonism, of the noradrenergic inhibition of cerebellar Purkinje neurons. — *J. Neurobiol.*, 1975, N 6, p. 277—288.
224. Freedman R., Hoffer B., Puro D., Woodward D. Noradrenaline modulation of the responses of the cerebellar Purkinje cell to afferent synaptic activity. — *Brit. J. Pharm.*, 1976, v. 57, N 4, p. 603—605.
225. Freedman R., Hoffer B., Woodward D., Puro D. Interaction of norepinephrine with cerebellar activity evoked by mossy and climbing fibers. — *Exp. Neurol.*, 1977, v. 55, N 1, p. 269—288.
226. Fumagalli R., Bernareggi V., Berti F., Trabucchi M. Cyclic AMP formation in human brain: an in vitro stimulation by neurotransmitters. — *Life Sci.*, 1971, Pt 1, v. 10, N 19, p. 1111—1115.
227. Fuster B., Gibbs E., Gibbs F. Pentotal sleep as an aid to the diagnosis and localization of seizure discharges of the psychomotor type. — *Diseases Nerv. Syst.*, 1948, N 9, p. 199—202.
228. Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the CNS. III. The monoamine nerve terminals. — *Z. für Zellforschung*, 1965, Bd 65, S. 573—596.
229. Fuxe K., Hokfelt J., Ungerstedt U. Localization of indolealkylamines in CNS. — *Adv. Pharmacol.*, 1968, N 6, p. 236—251.
230. Fuxe K., Hokfelt T., Ungerstedt U. Morphological and functional aspects of central monoamine neurons. — *Int. Rev. Neurobiol.*, 1970, v. 13, p. 93—126.
231. Gartside I. A demonstration of the influence of electrocortical synchrony on the occurrence of epileptiform spiking in the anaesthetized rat. — *J. Physiol.*, 1979, N 289, p. 6.
232. Garver D., Sladek J. Monoamine distribution in primate brain stem catecholaminergic pathways in *Macaca speciosa*. — *Brain Res.*, 1976, N 103, p. 176—182.
233. Gastaut H., Batini B. Study of nocturnal sleep of epileptic patients. — *EEG Clin. Neurophysiol.* 1965, v. 18, N 1, p. 96.
234. Gellhorn E. Further experiments on the influence of afferent stimulation on cortical strychnine discharges. — *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, N 12, p. 613—619.
235. Genovese E., Spano P. Neurochimica del sonno. — *Med. int.*, 1974, v. 82, N 20, p. 29—48.
236. George R. Nature of the stimulation of biogenesis of cholesterol in the liver by noradrenaline. — *Biochem. J.*, 1977, v. 162, N 3, p. 493.
237. Gerardy J., Zuinaux W., Maeda F., Dresse A. Analysis of monoamines in the locus coeruleus and other brain structures by thin-layer chromatography. — *Arch. Int. Pharmacol.*, 1969, N 177, p. 942—949.
238. German D., Bowder D. Catecholamine systems as the neural substrate for infracranial self-stimulation: a hypothesis. — *Brain Res.*, 1974, v. 73, N 3, p. 381—419.
239. German D., Fetz E. Responses of primate locus coeruleus and subcoeruleus neurons to stimulation of reinforcing brain sites and to natural reinforcers. — *Brain Res.*, 1976, N 109, p. 497—514.
240. German D., Sanghera M., Kiser R., McMillen B., Shore P. Electrophysiological and biochemical responses of noradrenergic neurons to a non-amphetamine CNS stimulant. — *Brain Res.*, 1979, v. 166, N 2, p. 331—339.
241. Gessa G., Biggio G., Vargin L., Napoleone F., Tagliomonte A. Norepinephrine and dopamine concentrations in the cerebral cortex of man, monkeys and other mammals. — *Experimentia*, 1974, v. 30, N 11, p. 1295—1296.
242. Gisiger V. Triggering of RNA synthesis by acetylcholine stimulation of the postsynaptic membrane in a mammalian sympathetic ganglion. — *Brain Res.*, 1971, v. 33, p. 139—146.

243. Glassman E. The Biochemistry of learning: an evaluation of the role of RNA and protein. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1969, v. 38, p. 605—646.
244. Glaubiger G., Lefkowitz R. Elevated Beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. — *Biochem. a. Biophys. Res. Communications*, 1977, v. 278, N 2, p. 720—725.
245. Glowinski J. Regulation of synthesis and release processes in central catecholaminergic neurons. — In: *Metabolic component and neurotransmitters relation to brain structures and function*. New York—London, 1975, p. 187—203.
246. Godfraind J. Mécanismes neurophysiologiques du sommeil. — *Rev. quest. sci.*, 1976, v. 147, N 4, p. 505—531.
247. Gorny D., Billewicz-Stankiewicz J., Zajaczkowska M., Kutarski A. Effects of noradrenaline on the content, synthesis and catabolism of acetylcholine in the brain. — *Acta physiol. Pol.*, 1976, v. 27, N 1, p. 55—62.
248. Graham A., Aghajanian G. Effects of amphetamine on single cell activity in a catecholamine nucleus, the locus coeruleus. — *Nature*, 1971, v. 234, p. 100—102.
249. Gray J., McNaughton N., James D., Kelly P. Effect of minor tranquilisers on hippocampal  $\theta$  rhythm mimicked by depletion of forebrain noradrenaline. — *Nature*, 1975, v. 258, N 5534, p. 424—425.
250. Green J., Halpern L., Van Niela. Alteration in the activity of selected enzymes in the chronic isolated cerebral cortex of cat. — *Brain*, 1970, v. 93, p. 57—61.
251. Greer C., Alpern H. Differential neurohumoral modulation of myoclonic and clonic seizures. — *Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther.*, 1978, v. 236, N 1, p. 74—85.
252. Grossman S. Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, v. 202, p. 872—882.
253. Haggendal J. Some aspects of the release of the adrenergic transmitter. — *J. Neural. Transm.*, 1974, v. 35, Suppl., N 11, p. 135—160.
254. Haley T., McCormick W. Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. — *Brit. J. Pharmacol. a. Chemother.*, 1957, N 12, p. 12—15.
255. Hall M. The effects of norepinephrine biosynthesis inhibition on the consolidation of two discriminated escape responses. — *Behav. Biol.*, 1976, v. 16, N 2, p. 145—153.
256. Hall Z. Release of neurotransmitters and their interaction with receptors. — *Ann. Rev. Biochem.*, v. 41, Palo Alto, Calif., 1972, p. 925—952.
257. Harden T., Mailman R., Mueller R., Breese G. Noradrenergic hyperinnervation reduced the density of  $\beta$ -adrenergic receptors in rat cerebellum. — *Brain. Res.*, 1979, v. 166, N 1, p. 194—198.
258. Háulică I., Roșca V., Stratone Ana, Brănisteanu A., Petrescu Gh., Bordea I., Balan Gh. Cercetări experimentale privind influența oboselii nervoase asupra metabolismului cerebral. — *Rev. med.-chir. (RSR)*, 1976, v. 80, N 4, p. 573—577.
259. Haycock J., Buskirk R. van, Ryan J., McGaugh J. Enhancement of retention with centrally administered catecholamines. — *Exp. Neurol.*, 1977, v. 54, N 2, p. 199—208.
260. Heath R., Harper J. Descending projections of the rostral septal region: An electrophysiological-histological study in the cat. — *Exp. Neurol.*, 1976, N 50, p. 536—560.
261. Hennevin E., Leconte P. Etude des relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'acquisition. — *Physiol. a. Behav.*, 1977, v. 18, N 2, p. 307—319.
262. Henwood R., Boulton A., Phillis J. Iontophoretic studies of some trace amines in the mammalian CNS. — *Brain Res.*, 1979, N 164, p. 347—351.
263. Herling G. Das sympathische Neuron: Regelwege für Synthese, Freisetzung und Wirkung des Transmitters. — *Klin. Wochenschr.*, 1979, S. 57.

264. Herz A., Nacimiento A. Über die Wirkung von Pharmaka auf Neurone des Hippocampus nach mikroelektrophoretischer Verabfolgung. — *Arch. exptl. path. Pharmacol.*, 1965, N 25, S. 295—314.
265. Hess W. Le Sommeil. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1931, N 107, p. 1333—1360.
266. Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. Action de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central. — *Sem. Hop. Paris.*, 1954, N 30, p. 2346—2352.
267. Hines J., Garwood M. Release of protein from axons during rapid axonal transport: an in vitro preparation. — *Brain Res.*, 1977, v. 125, N 1, p. 141—148.
268. Hiramatsu M., Mori A. Brain catecholamine concentrations and convulsions in E1 mice. — *Folia Psychiatr. et Neurol. Jap.*, 1977, v. 31, N 3, p. 491—495.
269. Hobson J., McCarley R. Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. — *J. Neurophysiol.*, 1974, v. 37, p. 497—511.
270. Hobson J., McCarley R., Wisinski P. Sleep cycle oscillation Reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. — *Science*, 1975, N 189, p. 55—58.
271. Hoffer B., Olson L., Seiger H., Bloom F. Formation of a functional adrenergic input to intraocular cerebellar grafts: ingrowth of inhibitory sympathetic fibers. — *J. Neurobiol.*, 1975, N 6, p. 565—585.
272. Hoffer B., Siggins, Bloom F. Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. II. Sensitivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by micro-iontophoresis. — *Brain Res.*, 1971, N 25, p. 523—534.
273. Hoffer B., Ungerstedt U., Siggins G. Electrophysiological and pharmacological studies on caudate nucleus neurons after destruction of dopamine-containing afferents. — *Acta physiol. Scand.*, 1973, v. 89, Suppl., N 396, p. 110.
274. Holzbauer M., Sharman D. The distribution of catecholamines in vertebrates. — In: *Handbook of experimental pharmacology. Catecholamines.* Berlin—New York, 1972, p. 110—185.
275. Hosli L., Febecis A., Shwonwetter H. A comparison of the effects of monoamines on neurones of the bulbar reticular formation. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 357—370.
276. Hraschek A., Endroczi E. Effects of adrenergic receptor inhibitors on conditioned avoidance behaviour in the rat. — *Exp. Brain Res.*, 1977, v. 28, N 5, p. 22—23.
277. Huang M., Daly J. Enhanced accumulations of cyclic AMP in brain slices elicited by norepinephrine after intraventricular pretreatment of rats with 6-hydroxydopamine. — *Dyn. Degenerat. and Grown Neurons. Proc. Int. Symp.*, Stockholm, 1973, Oxford, 1974, p. 593—596.
278. Hughes J. Evaluation of mechanisms controlling the release and inactivation of the adrenergic transmitter in the rabbit portal vein and vas deferens. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1972, v. 44, N 3, p. 472—491.
279. Hyden H. Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. — *Acta physiol. Scand.*, 1943, v. 6, p. 1—136.
280. Hyden H. The neuron. — In: Brachet J., Mirsky A. (Ed.). *The cell.* New York—London, Academic Press, 1960, N 4, p. 215—323.
281. Hyden H. The question of a molecular basis for memory trace. — In: *Biology of memory.* New York—London, Academic Press, 1970, p. 101—119.
282. Hyden H., Lange P. Protein synthesis in the hippocampal pyramidal cells of rats during a behavioral test. — *Science*, 1968, N 159, p. 1370—1373.
283. Hyden H., Lange P. Protein changes in different brain areas as a function of intermittent training. — *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1972, N 69, p. 1980—1984.

284. Hyden H., Pigon A. A cytophysiological study on the functional relationship between oligodendroglial, cells, and nerve cells of Deiters' nucleus. — *J. Neurochem.*, 1970, N 6, p. 57—72.
285. Igarashi S., Tanaka M., Sasa M., Takaori S. Convergence of sensory input onto locus coeruleus neurons. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1978, v. 28, Suppl., 40 p.
286. Ingoglia N., Tuliszewski R. Transfer RNA may be axonally transported during regeneration of goldfish optic nerves. — *Brain Res.*, 1976, v. 112, N 2, p. 371—381.
287. Iversen S. Frontal and nigral lesions, neurotransmitters and behavioral responses in the rat. — *Brain Res.*, 1970, N 24, p. 552—568.
288. Iversen S., Mason S. Impaired response control in the rat after 6-hydroxydopamine lesions to the dorsal noradrenaline bundles. — *Brit. J. Pharm.*, 1975, v. 55, N 2, p. 293.
289. Iverson L., Schon F. The use of autographic techniques for the identification and mapping of transmitter-specific neurons in CNS. — In: *New concepts in neurotransmitter regulation*. New York—London, 1973, p. 153—194.
290. Jaanus S., Rubin R. Analysis of the role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in catecholamine release. — *J. Physiol.*, 1974, v. 237, N 2, p. 465—476.
291. Jaim-Etcheverry G., Zieher L. Coexistence of monoamines in adrenergic synaptic vesicles. — *Acta Physiol. Latinoamer.*, 1973, v. 23, N 6, p. 205—206.
292. James D. Posttrial d-amphetamine sulfate and one-trial learning in mice. — *J. Comp. a. Physiol. Psychol.*, 1975, v. 89, N 6, p. 626—635.
293. Jarbrough J. Uabain antagonism of noradrenaline inhibitions of cerebellar Purkinje cells and dopamine inhibitions of caudate neurons. — *Neuropharmacol.*, 1976, v. 15, p. 335—338.
294. Jell R., Sweatman P. Prostaglandin-sensitive neurones in cat hypothalamus: relation to thermoregulation and to biogenic amines. — *Can. J. Physiol. a. Pharmacol.*, 1977, v. 55, N 3, p. 560—567.
295. Jerlicz M., Kostowski W., Bidzinski A., Hauptman M., Dymecki S. Audiogenic seizures in rats: relation to noradrenergic neurons of the locus coeruleus. — *Acta physiol. Pol.*, 1978, v. 29, N 5, p. 409—412.
296. Johnson E., Roberts M., Sobieszek A., Straughan D. Noradrenaline sensitive cells in cat cerebral cortex. — *Inter. J. Neurophysiol.*, 1969, N 8, p. 549—566.
297. Johnston G. Transmitter inactivating processes. — *Proc. Austral. Physiol. a. Pharmacol. Soc.*, 1978, v. 9, N 2, p. 94—98.
298. Jones B., Bobillier P., Pin C., Jouvet M. The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. — *Brain Res.*, 1973, v. 58, N 1, p. 167—177.
299. Jonsson G., Pycock Ch., Fuxe K., Sachs Ch. Changes in the development of central noradrenaline neurones following neonatal administration of 6-hydroxydopamine. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 22, N 33, p. 419—426.
300. Jouvet M. Paradoxical sleep study of the nature and mechanisms. — In: Akert K., Sally M., Schade K. *Sleep mechanisms. Progress in brain research*. V. 18. Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1965, p. 20962—20964.
301. Jouvet M. A possible role of the catecholamine-containing. neurons of the cat in the sleep-waking cycle. — *Acta physiol. Pol.*, 1973, v. 24, p. 5—19.
302. Jouvet M., Pujol J. Effects of central alterations of serotonergic neurons upon the sleep-waking cycle. — In: *Serotonin New Vistas. Biochem. a. Behavioral a. Clin. Stud.*, Amsterdam—New York, 1974, p. 199—209.
303. Kafiluddin E., Trottier S., Chauvel P. Increased focal epileptic activity in rats after lesions of the locus coeruleus. — *Neurosci Lett.*, 1978, Suppl., N 1, p. 64.

304. Karten H., Hodos W. A stereotaxic atlas of the pigeon. Baltimore, 1967. 193 p.
305. Kellog C., Wennerstrom G. An ontogenic study on the effect of catecholamine receptor stimulating agents on the turnover of noradrenaline and dopamine in the brain. — *Brain Res.*, 1974, v. 79, N 3, p. 451—464.
306. Kempf E., Greilsamer J., Mack G., Mandel P. Correlation of behavioural differences in three strains of mice with differences in brain amines. — *Nature*, 1974, v. 247, N 5441, p. 483—485.
307. Kenerve L., Tissari A., Suurhasko B., Hervonen A. Ultrastructural characterisation of sinaptosomes from neonatal and adult rat. — *J. Comp. Neurol.*, 1977, v. 174, N 4, p. 631—657.
308. Kennedy L., Zigmond M. The behavioral effects of D-amphetamine are correlated with its effects on cAMP in different brain regions. — *Brain Res.*, 1979, v. 168, N 2, p. 408—413.
309. Kent E. Reticular units: relations between responses to sensory stimulation and responses to neurohumors. — *Behav. Biol.*, 1973, N 8, p. 227—238.
310. Kernell D., Peterson R. The effect of spike activity versus synaptic activation on the metabolism of ribonucleic acid in a molluscan giant neurone. — *J. Neurochem.*, 1970, N 17, p. 1087—1094.
311. Kety S. Brain catecholamines and behavior. — 25th Intern. Congr. Physiol. Sci., 1971, v. 8, p. 66—67.
312. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Chicago, University of Chicago Press, 1939. 60 p.
313. Kobayashi R., Palkovitz M., Kopin I., Jakobowitz D. Biochemical mapping of noradrenergic nerves arising from the rat locus coeruleus. — *Brain Res.*, 1974, v. 77, N 2, p. 269—279.
314. Koenig E. Synthetic mechanisms in the axon. 2. RNA in myelinfree axone of the cat. — *J. Neurochem.*, 1965, v. 12, p. 357—361.
315. Koizimi S. Influence of the brain amines level on the slow changing potential in rabbits. — *Fukushima Med. J.*, 1977, v. 27, N6, p. 423—433.
316. Kometiani P., Chilingarov A. Effects of changes in distribution of free amino acids, monoamines and cyclic 3',5'-adenosine monophosphate (3',5'-AMP) in the brain on its functional activity. — *Biochem. a. Exp. Biol.*, 1974, v. 11, N 4, p. 319—331.
317. Koob G., Balcom G., Meyerhoff S. Increases in intracranial self-stimulation in the posterior hypothalamus following unilateral lesions in the locus coeruleus. — *Brain Res.*, 1976, v. 101, N 3, p. 554—560.
318. Kopeloff L., Chusid J., Kopeloff N. Epilepsy in *Macaca Mulatta* after cortical or intracerebral alumina. — *Arch. Neurol. a. Psychiatry*, 1955, v. 74, N 5, p. 523—526.
319. Kopin I., Jacobowitz D. Mapping of noradrenergic nerves from the rat locus coeruleus. — *Fed. Proc.*, 1974, v. 33, N 3, p. 552.
320. Korf J., Roth R., Aghajanian G. Alterations in turnover and endogenous levels of norepinephrine in cerebral cortex following electrical stimulation and acute axotomy of cerebral noradrenergic pathways. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1973, v. 23, N 3, p. 276—282.
321. Korf J., Sebens J. Cyclic AMP in the rat cerebral cortex after activation of noradrenaline neurons of the locus coeruleus. — *J. Neurochem.*, 1979, v. 32, N 2, p. 463—468.
322. Kostowski W., Członkowski A., Jerlics M., Bidzinski A., Hauptmann M. Effects of lesions of the locus coeruleus on aggressive behavior in rats. — *Physiol. a. Behav.*, 1978, v. 21, N 5, p. 695—699.
323. Kostowski W., Plaznik A. Effect of lesions of the ventral noradrenergic bundle on the two-way avoidance behavior in rats. — *Acta physiol. Pol.*, 1978, v. 29, N 6, p. 509—514.
324. Kostowski W., Samanin V., Garattini S., Valzelli L. Biochemical aspects of the interaction between midbrain raphe and locus coeruleus in the rat. — *Brain Res.*, 1974, N 82, p. 178—182.
325. Kreindler A. Experimental epilepsy. — *Prog. Brain Res.*, 1965, N 19, p. 5—16.

326. Krnjevic K., Phillis S. Actions of certain amines on cerebral cortical neurones. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, N 20, p. 471—490.
327. Kumashiro H., Aono T., Watanabe K., Koizumi S., Nakanishi S., Kaneko Y., Ohno E., Uemura S. DC potential shifts associated with convulsive seizures and brain monoamine changes in rabbits. — *Folia Psychiatr. et Neurol. Jap.*, 1977, v. 31, N 3, p. 513—528.
328. Ladisich W. Ouabain induced convulsions and  $^3\text{H}$ -norepinephrine metabolism in the rat brain. — *J. Neural. Transm.*, 1973, v. 34, N 3, p. 235—238.
329. Laguzzi R., Adrien J., Bourgoin S., Hamon M. Effects of intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in the developing kitten. I. On the sleepwaking cycles. — *Brain Res.*, 1979, v. 160, N 3, p. 445—459.
330. Lake N., Jordan L. Failure to confirm cyclic AMP as second messenger for norepinephrine in rat cerebellum. — *Science*, 1974, v. 183, N 412, p. 663—664.
331. Lake N., Jordan L., Phillis J. Evidence against cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (AMP) mediation of noradrenaline depression of cerebral cortical neurones. — *Brain Res.*, 1973, v. 60, N 2, p. 411—421.
332. Langer S. The role of  $\alpha$ - and  $\beta$ -presynaptic receptors in the regulation of noradrenaline release elicited by nerve stimulation. — *Clin. Sci. a. Mol. Med.*, 1976, v. 51, Suppl., N 3, p. 423—426.
333. Langer S., Enero M., Adder-Graschinsky E., Dubocovich M., Ceruchi S. Presynaptic regulatory mechanisms for noradrenaline release by nerve stimulation. — In: *Central Action Drugs Blood Pressure Regulate. Proc. Int. Symp. Tunbridge wells*, 1975, p. 133—151.
334. Langer S., Rubio M. Effects of the noradrenaline metabolites on the adrenergic receptors. — *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.*, 1973, v. 276, N 1, p. 71—88.
335. Lauder J., Bloom F. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe, nuclei, and substantia nigra of the rat. I. Cell differentiation. — *J. Comp. Neurol.*, 1974, v. 155, p. 469—482.
336. Lauder J., Bloom F. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe, nuclei and substantia nigra of the rat. II. Synaptogenesis. — *J. Comp. Neurol.*, 1975, v. 163, p. 251—259.
337. Lebovitz R. M. Reactivity of penicillin-induced epileptogenic foci to selective blockade of membrane sodium-potassium ATP-ase via ouabain. — *Exptl. Neurol.*, 1974, v. 42, p. 647—660.
338. Leconte P., Bloch V. Effet de la privation de sommeil paradoxal sur l'acquisition et la rétention d'un conditionnement chez le rat. — *J. physiol. (France)*, 1970, v. 62. suppl. N 2, p. 290.
339. Lee Chin-jen. Catecholamine-binding protein in mouse brain: isolation and characterization. — *Brain Res.*, 1974, v. 81, N 3, p. 497—509.
340. Leger L., Sakai K., Salvert D., Touret M. Delineation of dorsal lateral geniculate afferents in the cat brain stem as visualized by the horseradish peroxidase technique. — *Brain Res.*, 1975, v. 93, p. 490—496.
341. Legge K. F., Randic M., Straughan D. W. The pharmacology of neurones in the pyriform cortex. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, v. 26, p. 87—107.
342. Lehmann A. Audiogenic seizures data in mice supporting New theories of biogenic amines mechanisms in the central nervous system. — *Life Sci.*, 1967, v. 6, p. 1423—1431.
343. Lehmann A., Morot-Gaudry Y. Concentration en noradrénaline de différents zones du cerveau de souris. Ses rapports avec la crise audiogène. — *C. r. Soc. biol.*, 1971, v. 165, N 1, p. 14—18.
344. Leimdorfer A., Metzner W. R. T. Analgesia and anaesthesia induced by epinephrine. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, v. 157, p. 116—121.
345. Leonardelli J., Dubois M. P. Commande aminergique et cholinergique des cellules hypothalamiques elaboratrices de ZN—RH chez le cobaye. — *Ann endocrinol.*, 1974, v. 35, N 5, p. 575—576.

346. Levitan Irwin B. Modulation of neuronal activity by peptides and neurotransmitters: possible role of cyclic nucleotides. — *J. physiol. (France)*, 1978, v. 74, N 5, p. 521—525.
347. Levits B. O., Renaud B., Buda M., Pujol J.-F. Time-course variations in tyrosine hydroxylase activity in the rat locus coeruleus after electrolytic destruction of the nuclei raphe dorsalis or raphe centralis. — *Brain Res.*, 1976, v. 108, p. 339—349.
348. Libet B., Kobayashi H. Adrenergic mediation of slow inhibitory postsynaptic potential in sympathetic ganglia of the frog. — *J. Neurophysiol.*, 1974, N 4, p. 805—814.
349. Lidbrink P. On the role of central NA neurons for regulation of sleep and waking. — *Acta physiol. Scand.*, 1973, v. 89, Suppl., N 396, p. 82.
350. Lidbrink P. The effect of lesions of ascending noradrenaline pathways on sleep and waking in the rat. — *Brain Res.*, 1974, v. 74, N 1, p. 19—40.
351. Lidbrink P., Corrodi H., Fuxe K., Olson L. On the role of central monoamine neurons in sleep mechanisms. — In: *Pharmacology and Future Man*. V. 4. Basel, 1973, p. 90—102.
352. Liebowitz S. F. Central adrenergic receptors and the regulations of hunger and thirst. — In: *Neurotransmitters*. Kopin J. J. (Ed.), Baltimore, 1972, p. 327—358.
353. Lindl T. Cyclic AMP and its relation to ganglionic transmission. A combined biochemical and electrophysiological study of the rat superior cervical ganglion in vitro. — *Neuropharmacology*, 1979, v. 18, N 3, p. 227—235.
354. Lindvall O., Björklund A. The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. — *Acta physiol. Scand.*, 1974, Suppl., N 412.
355. Liuzzi A., Foppen F. H., Angeletti P. U. Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in brain and heart after administration of 6-hydroxydopamine and guanethetine to newborn mice. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, v. 23, N 6, p. 1041—1044.
356. Livett B. G. Histochemical visualization of peripheral and central adrenergic neurons. — *Brit. Med. Bull.*, 1973, v. 29, N 2, p. 93—99.
357. Llamas A., Reinoso-Suarez F., Martinez-Moreno E. Projections to the gyrus proreus from the brain stem tegmentum (locus coeruleus, raphe nuclei) in the cat, demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. — *Brain Res.*, 1975, v. 89, p. 331—336.
358. Lodin Z., Faltin J., Pilny J., Hartman J. Cytological analysis of the effect of cleic acids and proteins at various functional states. Functional changes in the cerebellar cortex. — *Excerpta Medica*, 1968, p. 373—383.
359. Lodin Z., Faltin J., Pilny J., Hartman J. Cytological analysis of the effect of methionine-sulphoximine on nucleic acids in cells of the nervous system in vivo. — *Physiol. Bohemoslov.*, 1968, v. 17, p. 17, p. 527—532.
360. Logan J. G., O'Donovan D. J. Effects of Na on uptake of noradrenaline by synaptosomes. — *J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1974, v. 242, N 2, P140—P141.
361. Loh Horace H., Stolman S., Lee C. Y. Effect of 6-hydroxydopamine on the incorporation of <sup>14</sup>C-leucine into rat brain protein. — *Life Sci.*, 1971, Part 1, v. 10, N 20, p. 1171—1180.
362. Loizou L. A. The postnatal ontogeny of monoamine containing neurons in the central nervous system of the albino rat. — *Brain Res.*, 1972, N 40, p. 395—418.
363. Loizou L. A. Projections of the nucleus locus coeruleus in the albino rat. — *Brain Res.*, 1969, N 15, p. 563—566.
364. Longo V. G., Silvestrini B. Action of eserine and amphetamine on the electrical activity of the rabbit brain. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1957, v. 120, p. 160.
365. Maas James W., Mednieks Maija. Hydrocortisone-mediated increase of noropinephrine uptake by brain slices. — *Science*, 1971, v. 171, N 3967, p. 178—179.



366. Macadar A. W., Chalupa L. M., Lindsley D. B. Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. — *Exp. Neurol.*, 1974, N 43, p. 499—514.
367. Mackay A. V. P. The long-term regulation of tyrosine hydroxylase activity in cultured sympathetic ganglia: role of ganglionic noradrenaline content. — *Brit. J. Pharm.*, 1974, v. 51, N 4, p. 509—520.
368. Maeda T., Dresse A. Recherches sur le developement du locus coeruleus. I. Etude des catecholamines au microscope de fluorescence. — *Acta neurol. Belg.*, 1969, v. 69, N 5, p. 10.
369. Marchbanks R. M. The vesicular hypothesis questioned. — *Trends Neurosci.*, 1978, v. 1, N 1, p. 83—84.
370. Marinesco G., Sager O., Kreindeer A. Experimentelle Untersuchungen zum Problem des Schlafmechanismus. — *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1929, v. 119, S. 277—306.
371. Marx Jean L. Cyclic AMP in brain: role in synaptic transmission. — *Science*, 1972, v. 178, N 4066, p. 1188—1190.
372. Masashi Sasa, Katsunori Munekiyo, Hitoshi Ikeda, Shugi Takaori. Noradrenaline mediated inhibition by locus coeruleus of spinal trigeminal neurons. — *Brain Res.*, 1974, v. 80, p. 443—460.
373. Mašek K. Prostaglandiny a nervový systém. — *Cas. lek. cesk.*, 1974, v. 113, N 52, p. 1606—1608.
374. Mason S. T., Corcoran M. E. Seizure susceptibility after depletion of spinal or cerebellar noradrenaline with 6-OHDA. — *Brain Res.*, 1979, v. 166, N 2, p. 418—422.
375. Mason S. T., Fibiger H. C. The dorsal bundle extinction effect: dependence on subtle changes in acquisition. — *Brain Res.*, 1979, v. 166, N 2, p. 341—348.
376. Mason S. T., Fibiger H. C. Noradrenaline and avoidance learning in the rat. — *Brain Res.*, 1979, v. 161, N 2, p. 321—333.
377. Mason S. T., Iversen S. D. Learning in the absence of forebrain noradrenaline. — *Nature*, 1975, v. 258, N 5534, p. 422—424.
378. Mason S. T., Iversen S. D. Behavioural basis of the dorsal bundle extinction effect. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1977, v. 7, N 4, p. 373—379.
379. Mason S. T., Iversen S. D. Role of the dorsal noradrenergic bundle in behaviour control. — *Brain Res.*, 1977, v. 127, N 2, p. 382—383.
380. McAfee D. A., Greengard P. Adenosine 3',5'-monophosphate: electrophysiological evidence for a role in synaptic transmission. — *Science*, 1972, v. 178, N 4058, p. 310—312.
381. McBride R. L., Suttin J. Projections of the locus coeruleus and adjacent pontine tegmentum in the cat. — *J. Comp. Neurol.*, 1976, v. 165, p. 265—284.
382. McCann S. M., Moss R. L. Putative neurotransmitters involved in discharging gonadotropin-releasing neurohormones and the action of LH-releasing hormone on the CNS. — *Life Sci.*, 1975, v. 16, N 6, p. 833—853.
383. McCarley R. W., Hobson J. A. Neuronal excitability modulation of the sleep cycle: a structural and mathematical model. — *Science*, 1975, v. 189, p. 58—60.
384. McGaugh J. L., Gold P. E., Buskirk R. van, Haycock J. Modulating influences of hormones and catecholamines on memory storage processes. — In: *Progr. in Brain Res.*, Amsterdam, 1975, v. 42, p. 151—162.
385. McGeer E. G., Fibiger H. C., Wickson V. Differential development of caudate enzymes in the neonatal rat. — *Brain Res.*, 1971, v. 32, N 2, p. 433—440.
386. McLennan H. The pharmacology of inhibition of mitral cells in the olfactory bulb. — *Brain Res.*, 1971, v. 29, p. 174—184.
387. Menahem Segal. Serotonergic innervation of the locus coeruleus from the dorsal raphe and its action on responses to noxious stimuli. — *J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1979, v. 286, p. 401—406.

388. **Mitler M. M., Dement W. C.** Cataplectic-like behavior in cats after micro-injections of carbachol in pontine reticular formation. — *Brain Res.*, 1974, v. 68, p. 335—343.
389. **Mizuno N., Nakamura J.** An electron microscope study of the locus coeruleus in the rabbit with special references to direct hypothalamic and mesencephalic projections. — *Arch. Histol. Jap.*, 1972, v. 34, p. 433—448.
390. **Monnier M., Schoenenberger G.** The synthetic delta sleep inducing peptide (DSIP). Biological activity. — *Third Europ. Congr. of Sleep Research*, Montpellier, 1976, p. 102.
391. **Moor B. W., McGregor D.** Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. — *J. Biol. Chem.*, 1965, v. 240, p. 1647.
392. **Moore K. E.** Effects of  $\alpha$ -methyltyrosine on brain catecholamines and conditioned behavior in guinea pigs. — *Life Sci.*, 1966, v. 5, p. 55—61.
393. **Morgan I. G., Breckenridge W. G., Vincendon G., Gombos G.** The proteins of nerve-ending membranes. — In: *Proteins Nervous Syst.* N. Y., 1973, p. 171—192.
394. **Morgane P. J., Stern W. C.** Relationship of sleep to neuroanatomical circuits, biochemistry, and behavior. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1972, v. 193, p. 95—111.
395. **Müller E. E., Pecile A., Felici M., Cocchi D.** Norepinephrine and dopamine injection into lateral brain ventricle of the rat and growth hormone-releasing activity in the hypothalamus and plasma. — *Endocrinology*, 1970, v. 86, N 6, p. 1376—1382.
396. **Nahorski S. R., Rogers K. J., Smith B. M.** Regulation of the cyclic AMP concentration in chick brain by  $\beta$ -adrenoreceptors and histamine  $H_2$  receptors. — *Brit. J. Pharm.*, 1974, v. 52, N 1, p. 121.
397. **Nakai J., Takaori S.** Influence of norepinephrine-containing neurons derived from the locus coeruleus on lateral geniculate neuronal activities of cats. — *Brain Res.*, 1974, v. 71, p. 47—60.
398. **Nakamura S.** Some electrophysiological properties of neurones of rat locus coeruleus. — *J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1977, v. 267, N 3, p. 641—658.
399. **Nathanson J. A., Freedman R., Hoffer B. J.** Lanthanum inhibits brain adenylate cyclase and blocks noradrenergic depression of Purkinje cell discharge independent of calcium. — *Nature*, 1976, v. 261, N 5558, p. 330—332.
400. **Neill D. B., Boggan W. O., Grossman S. P.** Impairment of avoidance performance by intrastriatal administration of 6-hydroxydopamine. — *Pharm. Biochem. a. Behav.*, 1974, v. 2, N 1, p. 97—103.
401. **Nickerson M.** Adrenergic receptor mechanisms. — In: *Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission*. Oxford—Praha, 1965, p. 303.
402. **Nicolescu E., Ciplea A.** Modifications in the hypothalamus, mesencephalon and adrenal catecholamine level in rats of different ages. — *Rev. Roum. Physiol.*, 1973, v. 10, N 3, p. 237—244.
403. **Nobin A., Björklund A.** Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses. — *Acta physiol. Scand.*, 1973, Suppl., N 388, p. 58.
404. **Nomura F., Segava T., Naiton F.** Regional changes in monoamine content and uptake of the rat brain during postnatal development. — *Brain Res.*, 1976, v. 101, N 2, p. 305—315.
405. **Norberg K. A., Hamberger B.** The sympathetic adrenergic neuron — *Acta physiol. Scand.*, 1964, Suppl., N 238, p. 63.
406. **Nyström B., Olson L., Ungerstedt W.** Noradrenalin nerve terminals in human cerebral cortices: First histochemical evidence. — *Science*, 1972, v. 176, p. 924—926.
407. **Oel Tian P. S., Ng Chee P.** 6-Hydroxydopamine induced catecholamine depletion and passive avoidance learning in rats. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1978, v. 8, N 5, p. 553—556.

408. Ögren S.-O., Fuxe K. Round table — Brain monoamines and behaviour. The role of brain noradrenaline and the pituitary-adrenal axis in learning. — *Brain Res.*, 1977, v. 127, N 2, p. 372—373.
409. Ohta Masahiro. An alpha adrenergic mechanism in the ascending reticular activating system. — *Jap. J. Physiol.*, 1975, v. 25, N 3, p. 303—316.
410. Oishi R., Suenaga N., Hidaka T., Fukuda T. Inhibitory effect of intraspinal injection of 6-hydroxydopamine on the clonic convulsion in maximal electroshock seizure. — *Brain Res.*, 1979, v. 169, N 1, p. 189—193.
411. Olds M. S., Juwiler A. Effect of brain stimulation in positive and negative reinforcing regions in the rat on content of catecholamines in hypothalamus and brain. — *Brain Res.*, 1972, v. 36, p. 385—398.
412. Oliver A. P., Segal M. Transmembrane changes in hippocampal neurons: hyperpolarizing actions of norepinephrine, cyclic AMP, and locus coeruleus. — 4th Annual convent of Soc. Neurosci. St. Louis, 1974, Abs. 506.
413. Olson L., Fuxe K. On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons; the cerebellar innervation. — *Brain Res.*, 1971, v. 28, p. 165—172.
414. Olson L., Fuxe K. Further mapping out of central noradrenaline nervous systems projections of the «subcoeruleus» area. — *Brain Res.*, 1972, v. 93, p. 289—295.
415. Olson L., Seigert A. Early ontogeny of central monoamine neurons in the rat: fluorescence histochemical observations. — *Anat. Entwickl. Gesch.*, 1972, v. 137, p. 301—316.
416. Olson L., Seigert A. Locus coeruleus: Fibre growth. — *Med. Biol.*, 1976, v. 54, p. 142—145.
417. Olson L., Seigert A., Hoffer B. Growth regulation in central monoamine neurons as revealed by intraocular brain tissue transplantations. — *Neurosci. Lett.*, 1978, Suppl. N 1, p. 38.
418. Olszewski J., Baxter D. Cytoarchitecture of the human brain stem. — *Histochemie (Philadelphia)*, 1970, v. 22, p. 8.
419. Opdam P., Kemali M., Nieuwenhuys R. Topological analysis of the brain stem of the frogs *Rana esculenta* and *Rana catesbeiana*. — *J. Comp. Neurol.*, 1976, v. 165, p. 307.
420. Opdam P., Nieuwenhuys R. Topological analysis of the brain stem of the axolotl *Ambystoma mexicanum*. — *J. Comp. Neurol.*, 1976, v. 165, N 3, p. 285.
421. Osborne R. H., Kerkut G. A. Inhibition of noradrenaline biosynthesis and its effects on learning in rats. — *Comp. a. Gen. Pharm.*, 1972, v. 3, N 11, p. 359—362.
422. Palkovits M., Brownstein M., Saavedra J. M., Axelrod J. Norepinephrine and dopamine content of hypothalamic nuclei of the rat. — *Brain Res.*, 1974, v. 77, N 1, p. 137—149.
423. Palkovits M., Fekete M., Makara G. B., Herman J. P. Total and partial hypothalamic deafferentations for topographical identification of catecholaminergic innervations of certain preoptic and hypothalamic nuclei. — *Brain Res.*, 1977, v. 127, N 1, p. 127—136.
424. Panksepp J., Jalowiec J., Morgane P., Zolovick A., Stern W. Noradrenergic pathways and sleep-waking states in cats. — *Exp. Neurol.*, 1973, v. 41, p. 233—242.
425. Pappenheimer J. R., Koski G., Fencl V., Karnovsky M. L., Krueger J. Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleepdeprived animals. — *J. Neurophysiol.*, 1975, v. 38, N 6, p. 1299—1311.
426. Parent A. Distribution of monoamine-containing nerve terminals in the brain of the painted turtle, *Chrysemys picta*. — *J. Comp. Neurol.*, 1973, v. 148, N 2, p. 153—165.
427. Perlow M. J., Gordon E. K., Ebert M. E., Hoffman H. J., Chase T. N. The circadian variation in dopamine metabolism in the subhuman primate. — *J. Neurochem.*, 1977, v. 28, N 6, p. 1381—1383.

428. Peterson R. P., Erulkar S. O. RNA metabolism in response to neural stimulation in *Aplysia* neuron R2. — In: Abstr. 3 Intern. Wmeet. Intern. soc. neurochem. Budapesht., Acad. Kiado, 1971, p. 368—369.
429. Petitjean F., Jouvet M. Hypersonnie et augmentation de l'acide 5-hydroxy-indolacétique cérébral par lesion isthmique chez le chat. — *Cr. Soc. Biol.*, 1970, Paris, v. 164, p. 2288.
430. Pettigrew John D. The locus coeruleus and cortical plasticity. — *Trends Neurosci.*, 1978, v. 1, N 1, p. 73—74.
431. Pham Huu-chanh. Prostaglandines et neurotransmission adrénergique. — *Rev. méd.*, 1974, v. 15, N 31—32, p. 2057—2059.
432. Phillis J. W. The pharmacology of thalamic geniculate neurons. — *Int. Rev. Neurobiol.*, 1971, v. 14, p. 1—18.
433. Phillips A. G., Fibiger H. C. Long-term deficits in stimulation-induced behaviors and self-stimulation after 6-hydroxydopamine administration in rats. — *Behav. Biol.*, 1976, v. 16, N 2, p. 127—143.
434. Pickel V. M., Joh T. H., Reis D. J. A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter specific enzymes tyrosine and tryptophan hydroxylase. — *Brain Res.*, 1977, v. 131, N 2, p. 197—214.
435. Pickel V. M., Krebs H., Bloom F. E. Proliferation of norepinephrine-containing axons in rat cerebellar cortex after peduncle lesions. — *Brain Res.*, 1973, v. 59, p. 169—179.
436. Pickel V. M., Segal M., Bloom F. E. A radioautographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus. — *J. Comp. Neurol.*, 1974, v. 155, p. 15—42.
437. Plech A., Herman Z. S., Brus R., Drybanski A. The impairment of learning of conditioned avoidance response in rats after 6-hydroxydopamine. — *Activ. Nerv. Super.*, 1975, v. 17, N 3, p. 176—178.
438. Plech A., Herman Z. S., Wierzbicki A. Role of the noradrenergic and the dopaminergic receptors in the mechanism of the avoidance reflex in rats. — *Acta med. Pol.*, 1975, v. 16, N 4, p. 225—230.
439. Pohorecky L. A., Brick J. Activity of neurons in the locus coeruleus of the rat: inhibition by ethanol. — *Brain Res.*, 1977, v. 131, N 1, p. 174—179.
440. Pompeiano O., Hoshino K. Tonic inhibition of dorsal pontine neurons during the postural atonia produced by an anticholinesterase in the decerebrate cat. — *Arch. Ital. Biol.*, 1976, v. 114, p. 310—340.
441. Prince D. A. Neurophysiology of epilepsy. — *Annu. Rev. Neurosci. Vol. 1.* Palo Alto, Calif., 1978, p. 395—415.
442. Pscheidt G. R. Biochemical correlates with Phyletic Division of the Nervous System. — *J. Theoretical Biol.*, 1963, v. 5, N 1, p. 52—57.
443. Puszkin S., Kochwa S. Regulation of neurotransmitter release by a complex of actin with relaxing protein isolated from rat brain synaptosomes. — *J. Biol. Chem.*, 1974, v. 249, N 23, p. 7711—7714.
444. Putkonen P. T. S., Leppävuori A. Interactions of control of paradoxical sleep. — *Neurosci. Lett.*, 1978, Suppl. N 1, p. 336.
445. Quarterman D., Freedman L. S., Botwinick C. Y., Gutwein Baruch M. Reversal of cycloheximide-induced amnesia by adrenergic receptor stimulation. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1977, v. 7, N 3, p. 259—267.
446. Raiteri M., Levi G., Federico R. Stimulus-coupled release of unmetabolized <sup>3</sup>H-norepinephrine from rat brain synaptosomes. — *Pharmacol. Res. Commun.*, 1975, v. 7, N 2, p. 181—187.
447. Reader T. A. The effects of dopamine, noradrenaline and serotonin in the visual cortex of the cat. — *Experientia*, 1978, v. 34, N 12, p. 1586—1588.
448. Reader T. A., De Champlain J., Jasper H. Catecholamines released from cerebral cortex in the cat; decrease during sensory stimulation. — *Brain Res.*, 1976, v. 111, N 1, p. 95—108.
449. Redgrave P. Modulation of intracranial self-stimulation behaviour by local perfusions of dopamine, noradrenaline and serotonin within the caudate

- nucleus and nucleus accumbens. — *Brain Res.*, 1978, v. 155, N 2, p. 277—295.
450. Ree J. M., van Bohus B., Versteeg D. H. G., Wied D. de. Neurohypophysial principles and memory processes. — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, v. 27, N 14, p. 1793—1800.
451. Reinoso-Suarez F., Andres I. de. Brain structures and sleep. *Trab. Inst. Cajal Invest. Biol.*, 1976, v. 68, N 1, p. 39—68.
452. Reis D. J., Ross R. A., Joh Tong H. Some aspects of the reaction of central and peripheral noradrenergic neurons to injury. — *Proc. Int. Symp. «Dyn. Degenerat. a. Growth Neurons»*, 1973, Oxford, 1974, p. 109—125.
453. Renaud B., Roussel B., Cure M., Pujol J.-F. Augmentation d'activité de la tyrosine-hydroxylase hypothalamique après lésion des neurones catecholaminérgiques du tegmentum pontique du rat. — *C. r. Acad. sci.*, 1975, D280, N 16, p. 1877—1880.
454. Ritter S., Stein L. Self-stimulation of noradrenergic cell group (A6) in locus coeruleus of rats. — *J. Comp. a. Physiol. Psychol.*, 1973, v. 85, N 3, p. 443—452.
455. Roberts D. C. S., Fibiger H. C. Evidence for interactions between central noradrenergic neurons and adrenal hormones in learning and memory. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1977, v. 7, N 3, p. 191—193.
456. Roberts David C. S., Price Marion T. C., Fibiger Hans C. The dorsal tegmental noradrenergic projection: an analysis of its role in maze learning. — *J. Comp. a. Physiol. Psychol.*, 1976, v. 90, N 4, p. 363—372.
457. Roberts M. H. T., Straughan D. W. Actions of noradrenaline and mescaline on cortical neurons. — *Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol.*, 1968, v. 259, p. 191.
458. Roberts S., Zomzely E., Bondy S. C. Protein synthesis in the nervous system. — In: Lajtha A. (Ed.) *Protein Metabolism of the Nervous System*. New York—London, Plenum Press, 1970, p. 3—35.
459. Robinson Terry E., Vanderwolf C. H. Electrical stimulation of the brain stem in freely moving rats: II. Effects on hippocampal and neocortical electrical activity, and relations to behavior. — *Exp. Neurol.*, 1978, v. 61, N 3, p. 485—515.
460. Roel L. E., Moskowitz M. A., Rubin D., Markovitz D., Lytle L. D., Munro H. N., Wurtman R. J. In vivo inhibition of rat brain protein synthesis by d-amphetamine. — *J. Neurochem.*, 1978, v. 31, N 1, p. 314—345.
461. Rolls E. T., Cooper S. J. Anesthetization and stimulation of the sulcal prefrontal cortex and brain stimulation reward. — *Physiol. a. Behav.*, 1974, v. 12, N 4, p. 563—571.
462. Rolls E. T., Cooper S. J. Connection between the prefrontal cortex and pontine brain-stimulation reward sites in the rat. — *Exp. Neurol.*, 1974, v. 42, N 3, p. 678—699.
463. Rolls E. T., Kelly P. H., Shaw S. G. Noradrenaline, dopamine, and brain stimulation reward. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1974, v. 2, N 6, p. 735—740.
464. Rosenfeld J. P., Bieneman T., Cohen R., Routtenberg A. Effects of rewarding and aversive brain stimulation on photic cortical evoked potentials. — *Physiol. a. Behav.*, 1972, v. 9, N 4, p. 527—532.
465. Rose S. P. R., Sinha A. K. Incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into a rapidly labeling neuronal protein fraction in visual cortex in suppressed in dark reared rats. — *Life Sci.*, 1974, v. 15, N 2, p. 223—230.
466. Rose S. P. R., Sinha A. K., Bromhead S. Precursor incorporation into cortical protein during first exposure of rats to light; cellular localization of effects. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, N 3, p. 539—546.
467. Ross G. S., Morell F. Electroencephalographic activation with combined sodium amital and metrasol. — *Neurology*, 1959, N 2, p. 126—132.
468. Ross Robert A., Reis Donald I. Effects of lesions of locus coeruleus on regional distribution of dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in rat brain. — *Brain Res.*, 1974, v. 73, N 1, p. 161—166.

469. Rothballer A. B. Studies on the adrenaline — sensitive component of the reticular activating system. — EEG a. Clin. Neurophysiol., 1956, N 8, p. 603—610.
470. Roussel B. Monoamines et sommeil. IV. Suppression du sommeil paradoxal et diminution de la noradrénaline cérébrale par lésions des noyaux locus coeruleus. — Thèse de médecine. Imprimerie des Beaux-Arts, Lyons, 1967, p. 27—36.
471. Roussinov K. S., Lazarova M. B., Yanev S. G. On some correlations between adrenergic and serotonergic mechanisms of convulsive seizure reactivity. — Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1975, v. 27, p. 231—235.
472. Routtenberg A. Self-stimulation pathways as neural substrate for memory consolidation. — Proc. 27th Int. Union Physiol. Sci., Paris, 1977, v. 12, p. 694.
473. Russel G. V. The nucleus locus coeruleus. — Texas Rep. Biol. Med., 1955, N 13, p. 939—988.
474. Russel L., McBride, Sutin S. Projections of LC and adjacent pontine tegmentum in the cat. — J. Comp. Neurol., 1976, v. 165, N 3, p. 265—272.
475. Saavedra J. M., Brownstein M., Palkovits M., Axelrod J. Distribution of biogenic amines in the rat hypothalamus. — Fed. Proc., 1974, v. 33, N 3, Pt 1, p. 467.
476. Sakai K., Jouret M., Salvat D., Leger L., Jouvet M. Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. — Brain Res., 1977, v. 118, p. 21—41.
477. Salánki J., Vadász I. Chemical sensitivity at different temperatures of the Br-type, bimodal pace-maker neurone in the CNS of the snail *Helix pomatia* L. — Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1974, v. 44, N 1, p. 51—59.
478. Salzman P. M., Roth R. H. Noradrenergic neurons: poststimulation increase in catecholamine biosynthesis. — Neuro-Phychopharmacol. Proc. 10th Congr. Coll. Int., Québec, 1976, Oxford, 1978, v. 2, p. 1434—1455.
479. Santos-Anderson R. M., Routtenberg A. Stimulation of rat medial or sulcal prefrontal cortex during passive avoidance learning selectively influences retention performance. — Brain Res., 1976, v. 103, p. 243—259.
480. Sasa Masahi, Igarashi Seishi, Takaori Shuji. Influence of the locus coeruleus on interneurons in the spinal trigeminal nucleus. — Brain Res., 1977, v. 125, N 2, p. 369—375.
481. Satoh Toyohiko, Kanamori Norio, Vernon Leroy M. La distribution de la dépolarisation terminale intraganglionnaire des afférences visuelles pendant l'activité PGO résérpinique. — C. r. Soc. biol., 1976, v. 170, N 2, p. 495—499.
482. Scapagnini U., Van Loon G. R., Moberg G. P., Preziosi P., Ganong W. F. Evidence for central norepinephrine-mediated inhibition of ACTH secretion in the rat. — Neuroendocrinology, 1972, v. 10, N 3, p. 155—160.
483. Schmidt M. J., Thoruberry J. F. Accumulation in vitro cyclic AMP in different brain regions, young, and adult rats. — Brain Res., 1978, v. 139, N 1, p. 169—177.
484. Schubert P., Kreutzberg G. W., Reinhold K., Herz A. Selective uptake of <sup>3</sup>H-t-hydroxydopamine by neurones of the central nervous system. — Exp. Brain Res., 1973, v. 17, N 5, p. 539—548.
485. Shih J. H., Eiduson S. Multiple forms of monoamine oxidase in developing brain. — J. Neurochem., 1971, v. 18, N 7, p. 1221—1227.
486. Segal D. S., Mandell A. J. Behavioral activation of rats during intraventricular infusion of norepinephrine. — Proc. Natn. Acad. Sci., 1970, v. 66, p. 289—293.
487. Segal M., Bloom F. E. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. — Brain Res., 1976, v. 107, N 3, p. 513—525.
488. Segal M., Landis S. C. Afferents to the septal area of the rat studied with the method of retrograd axonal transport of horseradishperoxidase. — Brain Res., 1974, v. 82, p. 263—268.

489. Selye H. The evolution of the stress concept. — *Amer. Scient.*, 1971, v. 61, p. 692—699.
490. Sessions G. R., Kant G. J., Koob G. F. Locus coeruleus lesions and learning in the rat. — *Physiol. Behav.*, 1976, v. 17, p. 853—859.
491. Shashoua V. E. The pattern of synthesis and distribution of membrane bound RNA in brain synaptosomes. — *Exp. Brain Res.*, 1973, v. 17, p. 139—143.
492. Shimizu N., Ohnishi S., Tohyama M., Maeda T. Demonstration by degeneration silver method of the ascending projection from the locus coeruleus. — *Exp. Brain Res.*, 1974, v. 21, p. 181—182.
493. Shouse M. N., Serman M. B. Changes in seizure susceptibility, sleep time and sleep spindles following thalamic and cerebellar lesions. — *Electroencephal. a. Clin. Neurophysiol.*, 1979, v. 46, N 1, p. 1—12.
494. Siegfried B., Bures J. EEG arousal in rats with unilateral 6-OHDA lesions of substantia nigra: quantification and compensation of neglect. — *Neurosci. Lett.*, 1978, Suppl., N 1, p. 337.
495. Siggins S. G., Henriksen S., Landis S. Electrophysiology of Purkinje neurons in the weaver mouse: Iontophoresis of neurotransmitters and cyclic nucleotides, and stimulation of the nucleus locus coeruleus. — *Brain Res.*, 1976, v. 114, p. 53—63.
496. Siggins G. R., Hoffer B., Bloom F. Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat Cerebellum. III. Evidence for mediation of norepinephrine effects by cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 1535—1553.
497. Siggins G. R., Hoffer B. J., Oliver A. P., Bloom F. E. Activation of a Central Noradrenergic Projection to cerebellum. — *Nature*, 1969, v. 233, N 5320, p. 482—483.
498. Siggins G. R., Hoffer B. J., Ungerstedt U. Electrophysiological evidence for involvement of cyclic adenosine monophosphate in dopamine responses of caudate neurons. — *Life Sci.*, 1974, v. 15, N 4, p. 779—792.
499. Simon E. J. Opiate receptor binding with <sup>3</sup>H-endorphine. — In: *Opiate Receptor Mechanisms, Neuroscience Research Program Bulletin*, Cambridge, 1975, v. 13, N 1, p. 43—50.
500. Singh B., Clamplain J. Altered ontogenesis of central noradrenergic neurons following neonatal treatment with 6-hydroxydopamine. — *Brain Res.*, 1972, v. 48 (Complete), p. 432—437.
501. Sinha A. K., Henriksen S., Dement W. C., Barchas J. D. Cat brain amine content during sleep. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, v. 224, N 2, p. 381—383.
502. Skinner J. E. Electro cortical desynchronization during functional blockade of the mesencephalic reticular formation. — *Brain Res.*, 1970, v. 22, N 2, p. 254—258.
503. Skolnick P., Daly J. W. Norepinephrine-sensitive adenylate cyclases in rat brain: relation to behavior and tyrosine hydroxylase. — *Science*, 1974, v. 184, N 4133, p. 175—177.
504. Skolnick P., Huang M., Daly J., Hoffer B. Accumulation of adenosine 3',5'-monophosphate in incubated slices from discrete regions of squirrel monkey cerebral cortex: effect of norepinephrine, serotonin and adenosine. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, N 1, p. 237—240.
505. Smee M. L., Weston P. F., Skinner O., Day T. Dose-related effects of central noradrenaline stimulation on behavioural arousal in rats. — *Psychopharmacol. Commun.*, 1975, N 1, p. 123—130.
506. Smith A. D., Winkler H. Fundamental mechanisms in the release of catecholamines. — In: *Handbook of experimental pharmacology*. V. 33. Catecholamines. Berlin—New York, 1972, p. 538—617.
507. Smith J. E., Co C., Lane J. D. Turnover rates of serotonin, norepinephrine and dopamine concurrently measured in seven rat brain regions. — *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, 1978, v. 2, N 3, p. 359—367.
508. Snider R. S., Maiti A. Cerebellar contributions to the Papez circuit. — *J. Neurosci. Res.*, 1976, v. 2, N 2, p. 133—146.

509. Squire L. R. Elevation of brain tyrosine by inhibitors of protein synthesis is not responsible for their amnesic effect. — *Brain Res.*, 1978, v. 183, N 2, p. 384—388.
510. Stark P., Boyd E. S. Effects of cholinergic drugs on hypothalamic self-stimulation response rates of dogs. — *Amer. J. Physiol.*, 1963, v. 205, p. 745—748.
511. Stein G. S., Matthews D. E. Nonhistone chromosomal protein synthesis: utilisation of preexisting and newly, transcribed messenger RNA. — *Science*, 1973, v. 181, p. 71—73.
512. Stein L., Wise C. D. Release of norepinephrine from hypothalamus and amygdala by rewarding medial forebrain bundle stimulation and amphetamine. — *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1969, v. 67, p. 180—198.
513. Stein L., Wise C. D. Amphetamine and noradrenergic reward pathways. — *Life Sci.*, 1973, v. 13, N 8, p. cli-cliii.
514. Stein L., Wise C. D., Berger B. D. Antianxiety action of benzodiazepines: Decrease in activity of serotonin neurons in the punishment system. — In: Garrattini S., Mussine E., Kandall L. (Eds.). *The benzodiazepines*. N. Y., 1973, p. 299—326.
515. Stern W., Forbes W., Resnick O., Morgane P. J. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. — *Brain Res.*, 1974, v. 79, Z 3, p. 375—384.
516. Stern W. C., Morgane P. J. Theoretical view of REM sleep functions: maintenance of catecholamine systems in the central nervous system. — *Behav. Biol.*, 1974, v. 11, p. 1—32.
517. Stone T. W., Taylor D. A. Microiontophoretic studies of the effects of cyclic nucleotides on excitability of neurones in the rat cerebral cortex. — *J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1977, v. 266, N 3, p. 523—543.
518. Stone T. W., Taylor D. A. Interactions between guanine derivatives and norepinephrine on neurones of the mammalian cerebral cortex. — *Brain Res.*, 1978, v. 155, N 1, p. 187—191.
519. Stone T. W., Taylor D. A., Bloom F. E. Cyclic AMP and cyclic GMP may mediate opposite neuronal responses in rat cerebral cortex. — *Science*, 1975, v. 187, p. 841—845.
520. Sutherland E., Robinson G. The role of cyclic 3',5'-AMP in responses to catecholamines and other hormones. — *Pharmacol. Revs.*, 1966, v. 18, N 1, p. 145—162.
521. Svensson T., Bunney B., Aghajanian G. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the  $\alpha$ -adrenergic agonist clonidine. — *Brain Res.*, 1975, v. 6, N 11, p. 1115—1125.
522. Swanson L.W. The locus coeruleus: a cytoarchitectonic Golgi and immunohistochemical study in the albino rat. — *Brain Res.*, 1976, v. 110, p. 39—56.
523. Swanson L. W., Hartman B. K. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine- $\beta$ -hydroxylase, as a marker. — *J. Comp. Neurol.*, 1975, v. 163, p. 467—506.
524. Swanson L. W., Saper C. B. Direct neural input to locus coeruleus from basal forebrain. — *Neurosci. Abr.*, 1975, v. 1, p. 683.
525. Szabadi E., Bradshaw C. M. Are noradrenaline excitations artefacts? — *Nature New Biol.*, 1972, v. 239, N 92, p. 152—153.
526. Tabecis A. K. The 5-hydroxytryptamine and noradrenaline inhibitory transmitters in the medial geniculate nucleus? — *Brain Res.*, 1967, v. 6, p. 780—782.
527. Takahashi T., Natsuzaki S., Nunez J. Modifications in soluble protein kinase and cyclic-AMP binding capacity of developing rat brain. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, N 2, p. 303—309.
528. Takaori S., Nakai Y., Sasa M. Significance of central norepinephrine-containing neurons in sensory transmission. — *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1975, v. 13, p. 215—233.



529. Takaori S., Nakai Y., Sasa M. Importancia de las neuronas centrales que contienen noradrenalina en la transmisión sensorial. — *Clin. anesthesiol.*, 1978, v. 2, N 1, p. 177—191.
530. Takemoto I., Sasa M., Takaori S. Role of the locus coeruleus in transmission onto anterior colliculus neurons. — *Brain Res.*, 1978, v. 158, N 2, p. 269—278.
531. Takigawa M., Mogenson G. A Study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. — *Brain Res.*, 1977, v. 135, N 2, p. 217—230.
532. Tanaka C., Inagaki C., Fujiwara H. Labeled noradrenaline release from rat cerebral cortex following electrical stimulation of locus coeruleus. — *Brain Res.*, 1976, v. 106, N 2, p. 384—389.
533. Taylor K. M., Clark P. W., Lavery R., Phelan E. Specific noradrenergic neurones destroyed by 6-hydroxydopamine injection into newborn rats. — *Nature New Biol.*, 1972, v. 239, N 95, p. 247—248.
534. Thoa N. B., Fichelman B., Richardson J. S., Jacobowitz D. 6-Hydroxydopa depletion of brain norepinephrine and the facilitation of aggressive behavior. — *Science*, 1972, v. 178, N 4056, p. 75—77.
535. Thoenen H. Surgical, immunological and chemical sympathectomy. Their application in the investigation of the physiology and pharmacology of the sympathetic nervous system. — In: *Handbuch exp. Pharmakologie*, Bd 33. Berlin, 1972, S. 813—844.
536. Thoenen H., Otten U. Trans-synaptic enzyme induction in adrenergic neurons as a model for neuronal plasticity. — *Exp. Brain Res.*, 1975, v. 23, Suppl., p. 197.
537. Thoenen H., Tranzer J. The pharmacology of 6-hydroxydopamine. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1973, v. 13, p. 169—180.
538. Tohyama M. Comparative anatomy of cerebellar catecholamine innervation from teleosts to mammals. — *J. Hirnforsch.*, 1976, Bd 17, S. 43—60.
539. Tohyama M., Maeda T., Shimizu N. Detailed noradrenaline pathways of locus coeruleus neuron to the cerebral cortex with use of 6-hydroxydopa. — *Brain Res.*, 1974, v. 79, N 1, p. 139—144.
540. Tohyama M., Maeda T., Shimizu N. Comparative anatomy of the locus coeruleus. II. Organization and projection of the catecholamine containing neurons in the upper rhombencephalon of the frog, *Rana catesbiana*. — *J. Hirnforsch.*, 1975, Bd 16, S. 81—89.
541. Tsang Y. The cerebellar connections of the mesencephalic nucleus of the trigeminus. — *Sci. Sinica*, 1961, N 10, p. 867—883.
542. Tsang D., Lal S. Effect of monoamine receptor agonists and antagonists on cyclic AMP accumulation. — *Pharmacol. Rev.*, 1977, v. 55, N 6, p. 1263—1269.
543. Tsang D., Lal S., Sourkes T. L., Ford R. M., Aronoff A. Studies on cyclic AMP in different compartments of cerebrospinal fluid. — *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat.*, 1976, v. 39, N 12, p. 1186—1190.
544. Tsang D., Tan A. T., Henry J. L., Lal S. Effect of opioid peptides on L-noradrenaline-stimulated cyclic AMP formation in homogenates of rat cerebral cortex and hypothalamus. — *Brain Res.*, 1978, v. 152, N 3, p. 521—527.
545. Uchizono K., Higashi A., Iriki M., Nagasaki H., Ishikawa M., Komoda Y., Inoue S., Honda K. Further studies on sleep-promoting substance (S) obtained from brains of sleepdeprived rats. — *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 27th Int. Congr., Paris, 1977, v. 12, p. 679.
546. Ungerstedt U. 6-hydroxydopamine-induced degeneration of central monoamine neurons. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, N 5, p. 107—109.
547. Ungerstedt U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. — *Acta physiol. Scand.*, 1971, Suppl., N 367, p. 1—48.
548. Ungerstedt U. Behavioral-anatomical correlates of brain catecholamines. — *Life Sci.*, 1973, v. 8, N 13, p. clixiv-clxv.

549. U'prichard D. C., Greenberg D. A., Sheehan P., Snyder S. H. Regional distribution of  $\beta$ -noradrenergic receptor binding in calf brain. — *Brain Res.*, 1977, v. 138, N 1, p. 151—158.
550. Van Wimersma Greidanus Tj. B., Dogterom J., Van Dijk A. M. A., Goedemans J. H. J., Croiset G. Are the neuropeptides vasopressin, ACTH and MSH physiologically involved in avoidance behavior? — *Neurosci. Lett.*, 1978, Suppl., N 1, p. 231.
551. Vapaatalo H. Role of cyclic nucleotides in the nervous system. — *Med. Biol.*, 1974, v. 52, N 3, p. 200—207.
552. Velly L., Cardo B. Etude ontogénétique du comportement d'autostimulation chez le rat. — *Physiol. a. Behav.*, 1977, v. 18, N 2, p. 183—186.
553. Venkatakrishna-Bhatt H., Bures J. Electrophysiological changes induced by paradoxical sleep deprivation and lithium chloridi poisoning in rats. — *Brain Res.*, 1978, v. 152, N 1, p. 97—103.
554. Versteeg Dirk H. G., Gugten Jan van der, Jong Wybren de, Palkovits Miklós. Regional concentrations of noradrenaline and dopamine in rat brain. — *Brain Res.*, 1976, v. 113, N 3, p. 563—574.
555. Vizi E. S., Ronai A., Harsing L. G., Knoll J. Presynaptic modulation by norepinephrine and dopamine of acetylcholine release in the peripheral and central nervous system. — In: *Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology. Proc. Symp.*, La Jolla, Calif., 1977, New York—London, 1978, p. 587—603.
556. Vogt M. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administrations of drugs. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, v. 23, p. 451—481.
557. Vrba R., Cannon W. Molecular weights and metabolism of rat brain proteins. — *Biochem. J.*, 1970, v. 116, p. 745—753.
558. Wallenstein M. C., Bito L. Z. Prostaglandin E<sub>1</sub>-induced latent epileptogenic foci. — *Electroencephalogr. a. Clin. Neurophysiol.*, 1979, v. 46, N 1, p. 106—109.
559. Walter D. S., Eccleston D. Increase of noradrenaline metabolism following electrical stimulation of the locus coeruleus in the rat. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, N 2, p. 281—289.
560. Watabe Kazushige, Satoh Toyohiko. Mechanism underlying prolonged inhibition of rat locus coeruleus neurons following anti- and orthodromic activation. — *Brain Res.*, 1979, v. 165, N 2, p. 343—347.
561. Watanabe Shigenori, Oishi Ryozi, Ohmori Kenji, Ueki Showa. Effect of stimulation of locus coeruleus on electrical activity of the amygdala in rats. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1976, v. 26, Suppl. 96, p. 90—96.
562. Weight F. F. Mechanisms of synaptic transmission. — In: *Neurosciences Research*. New York—London, Acad. Press, 1971, v. 4, p. 1—27.
563. Weiss B. Ontogenetic development of adenyl cyclase and phosphodiesterase in rat brain. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 469—477.
564. Welch B. L., Hendley E. D., Turek K. Norepinephrine uptake into cerebral cortical synaptosomes after one fight or electroconvulsive shock. — *Science*, 1974, v. 183, p. 220—221.
565. Wiegant V. M., Dunn A. J., Schotman P., Gispen W. H. ACTH-like neurotropic peptides: possible regulators of rat brain cyclic AMP. — *Brain Res.*, 1979, v. 168, N 3, p. 565—584.
566. Wijk M., Korf J. Metabolism of centrally released noradrenaline by extraneuronal monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase. — *Brain Res.*, 1976, v. 106, N 2, p. 403—406.
567. Wilder B. J., Musella L., Horn G. van, Schmidt R. P. Activation of spike and wave discharges patients with generalized seizures. — *J. Neurol.*, 1971, v. 21, N 5, p. 517—527.
568. Wilhelmus J., Smeets J., Nieuwenhuys R. Topological analysis of the brain stem of the Sharks *Squalus acanthias* and *Seylliorhinus canicula*. — *J. Comp. Neurol.*, 1976, v. 165, N 3, p. 333.
569. Wise R. A. Catecholamine theories of reward: a critical review. — *Brain Res.*, 1978, v. 152, N 2, p. 215—247.

570. Worth W. S., Collins J., Kett D., Austin J. H. Serial changes in norepinephrine and dopamine in rat brain after locus coeruleus lesion. — *Brain Res.*, 1976, v. 106, N 1, p. 198—203.
571. Yamafuji K., Iiyama S., Murakami H. Effect of noradrenalin on brain nucleic acids and RNA-polymerase. — *Enzymologia*, 1972, v. 32, p. 439—447.
572. Yarbrough G. Gibbs, Lake N., Phillis J. W. The role of calcium in monoamine-induced depression of cerebral cortical neurones. — *Life Sci.*, 1973, v. 13, N 6, p. 703—711.
573. Yamamoto T., Yshikawa M., Tanaka Ch. Catecholaminergic terminals in the developing and adult rat cerebellum. — *Brain Res.*, 1977, v. 132, N 2, p. 355—361.
574. Yuwiler A., Klein P., Buda M., Weller J. Adrenergic control of pineal N-acetyl-transferase activity: developmental aspects. — *Amer. J. Physiol.*, 1977, v. 233, N 3, p. 141—146.
575. Zaimis E. Adrenergic mechanisms. — *Ciba foundat. symp.*, Churchill, 1960, London, p. 562.
576. Zieher M., Jaim-Etcheverry G. 6-hydroxydopa during development of central adrenergic neurons produces different longterm changes in rat brain noradrenaline. — *Brain Res.*, 1975, v. 86, N 2, p. 271—281.
577. Zimmerman I. D., Berg A. P. Phosphodiesterase and adenylcyclase activities in the cerebral cortex of the aging rat. — *Mech. Ageing a. Develop.*, 1975, v. 4, N 2, p. 89—96.
578. Zimmerman I. D., Berg A. P. An effect of age on the phosphodiesterase activator protein of rat cerebral cortex. A brief note. — *Mech. Ageing a. Develop.*, 1977, v. 6, N 1, p. 67—71.
579. Zornetzer S. F., Abraham W. C., Appleton R. Locus coeruleus and labile memory. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1978, v. 9, N 2, p. 227—234.
580. Zornetzer S. F., Gold M. S. The locus coeruleus: its possible role in memory consolidation. — *Physiol. and Behav.*, 1976, v. 16, N 3, p. 331—336.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
<b>Глава I</b>	
Норадренергические проекции мозга . . . . .	7
Морфологические и биохимические исследования восходящих норадренергических проекций мозга . . . . .	7
Электрофизиологическое изучение проекций голубого пятна на кору больших полушарий и мозжечок . . . . .	11
<b>Глава II</b>	
Норадренергические синаптические процессы . . . . .	15
Адренергический нейрон и пресинаптические процессы . . . . .	15
Адренорецепторы . . . . .	19
Аденлатциклаза и цАМФ . . . . .	21
<b>Глава III</b>	
Модуляция норадренергической системой электрической активности мозга . . . . .	25
Электрическая активность голубого пятна . . . . .	25
Норадренергические влияния на ЭЭГ и вызванные потенциалы . . . . .	28
Норадренергическая модуляция пейропальной активности мозга . . . . .	32
<b>Глава IV</b>	
Об участии норадренергической системы мозга в регуляции судорожной реактивности организма . . . . .	35
<b>Глава V</b>	
Норадренергические механизмы сна . . . . .	43
<b>Глава VI</b>	
Роль норадренергических механизмов в процессах обучения и памяти . . . . .	50
О норадренергической природе самостимуляции . . . . .	50
Фармакология норадренергических механизмов обучения и памяти . . . . .	51
Эксперименты с 6-оксидофамином . . . . .	55
Разрушение голубого пятна и восходящих норадренергических пучков . . . . .	56
Взаимодействие норадренергической системы с другими медиаторными системами . . . . .	58
<b>Глава VII</b>	
Норадренергическая система мозга в онто- и филогенезе . . . . .	62
Онтогенез норадренергической системы . . . . .	63
Норадренергическая система мозга в филогенезе . . . . .	66

О развитии эпизиматических систем, обеспечивающих адренергическую синаптическую передачу . . . . .	69
Развитие адренергических рецепторов . . . . .	70
Эволюция некоторых функций, обусловленных преимущественно порадренергической системой мозга . . . . .	72

### Г л а в а VIII

Влияние порадренергических воздействий на обмен РНК в нейронах головного мозга . . . . .	74
Цитофотометрическое исследование влияния порадренергической системы мозга на изменения содержания РНК в нейронах мозга . . . . .	76
Радиоизотопные исследования . . . . .	79

### Г л а в а IX

Порадренергическая трансинаптическая регуляция синтеза белков в мозгу . . . . .	82
Цитологические и радиоизотопные исследования . . . . .	83
Электрофоретическое исследование белков . . . . .	86
Заключение . . . . .	90
Литература . . . . .	94

**Месроп Вазгенович Хапбабян**

### НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА

*Утверждено к печати Институтом высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Академии наук СССР*

Редактор издательства *С. И. Налбандян*. Художник *И. П. Кремлев*  
Технический редактор *И. М. Кашеварова*. Корректоры *Е. Ю. Вахтина* и *А. А. Гинзбург*

ИБ № 20184

Сдано в набор 30.12.80. Подписано к печати 11.05.81. М-20025. Формат 60×90<sup>1/16</sup>.  
Бумага типографская № 1. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Печ. л. 7<sup>1/4</sup> =  
= 7.75 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 9.37. Тираж 1600. Изд. № 7705.  
Тип. зак № 2087. Цена 1 р. 40 к.

Ленинградское отделение издательства «Наука»  
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская линия, 1

Ордена Трудового Красного Знамени Первая типография издательства «Наука»  
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, 12

1 р. 50 к.

~~5 40/21/25~~



«НАУКА»

ЛЕНИНГРАДСКОЕ

ОТДЕЛЕНИЕ