

А. М. КУЛИЧЕНКО<sup>1</sup>, Ю. О. ФОКИНА<sup>1</sup>, В. Б. ПАВЛЕНКО<sup>1</sup>,  
А. А. КУЛЕНКОВА<sup>1</sup>

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭЭГ-РИТМОВ И ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ГОЛУБОГО ПЯТНА КОШКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЕАНСОВ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО ХАРАКТЕРИСТИКАМ ЭЭГ

Поступила 14.01.11

В хронических опытах на бодрствующих кошках исследовали динамику отношения спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма к СПМ тета-ритма ЭЭГ, а также характеристики импульсной активности предположительно норадренергических (НА-) нейронов голубого пятна во время сеансов обратной связи (ОС) по характеристикам ЭЭГ (ЭЭГ-ОС). Тренинги проводили в рамках методики, аналогичной используемой в сеансах ЭЭГ-ОС для человека. Уровень звукового шумового сигнала, предъявляемого животному, уменьшался при увеличении отношения СПМ альфа/СПМ тета в затылочном отведении. В контрольных сериях изменения уровня звукового сигнала не зависели от модуляции текущей ЭЭГ. Животные условнорефлекторно обучались связывать изменения громкости звукового сигнала с мощностью ритмов ЭЭГ и управлять последними. Отношение СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма при проведении сеансов ЭЭГ-ОС изменялось в основном за счет заметного увеличения мощности альфа-ритма. Параллельно с такими изменениями повышалась частота импульсной активности НА-нейронов. Обсуждаются возможные механизмы участия церебральной НА-системы в формировании эффектов сеансов ЭЭГ-ОС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** обратная связь по характеристикам ЭЭГ, спектральная плотность мощности ритмов ЭЭГ, норадренергические нейроны, голубое пятно.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при лечении многих хронических заболеваний и коррекции ряда клинических синдромов метод обратной связи (ОС) по характеристикам электроэнцефалограммы (ЭЭГ-ОС, ней-ротерапия) признан весьма действенным альтернативным приемом по отношению к медикаментозной терапии. Данный метод используется для нормализации структуры электрической активности головного мозга в случаях некоторых патологий и субклинических расстройств ЦНС [1-3]. Эффективное использование ЭЭГ-ОС требует более детального выяснения механизмов взаимоотношений коры с глубинными церебральными структурами, в том числе с теми, которые принимают особое участие в модуляции кортикальных функций и формирова-

нии ряда поведенческих состояний. С этой целью в нашей лаборатории были проведены исследования, результаты которых показали наличие отчетливых связей паттерна осцилляции текущей ЭЭГ с функциональным состоянием аминергических структур ствола головного мозга. Установлено, что увеличение частоты разрядов более половины исследованных предположительно норадренергических (НА-) нейронов голубого пятна (ГП) сопровождалось усилением альфа-ритма в составе ЭЭГ [4]. В исследовании на животных с использованием методики ЭЭГ-ОС было обнаружено, что получаемые изменения частотной композиции ЭЭГ связаны с изменениями частоты импульсной активности дофаминергических (ДА-) нейронов ствола мозга [5]. Результаты анализа особенностей изменений ритмов ЭЭГ во время сеансов ЭЭГ-ОС, наблюдавшихся в ходе указанных исследований, позволили нам предположить, что в формировании эффектов ЭЭГ-ОС принимают участие не только ДА-система, но и другие медиаторные системы

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

мозга, модулирующие активность клеток коры и активность ДА-нейронов вентрального тегмента. Одной из таких систем, образующих проекции практически во все отделы ЦНС - кору больших полушарий, таламус, гипоталамус, лимбическую систему, спинной мозг, - является своловая НА-система [6-10]. Данная ядерная структура представляет собой критически важный центр ствола мозга, в котором сигналы различной природы обобщаются, объединяются, обрабатываются, коммутируются и исключительно широко распределяются, воздействуя на разные регионы ЦНС [11, 12]. Аксоны НА-нейронов совместно с волокнами ДА-клеток среднего мозга образуют медиальный пучок переднего мозга, который является частью церебральной системы вознаграждения [13, 14].

С учетом этого следовало полагать, что изменения состояния НА-нейронов ГП могут играть определенную роль в формировании эффектов сеансов ЭЭГ-ОС. В настоящей работе мы параллельно изучали изменения частотной композиции ЭЭГ и активности НА-нейронов ГП в ходе сеансов ЭЭГ-ОС, направленных на увеличение отношения спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма к СПМ тета-ритма ЭЭГ у бодрствующих кошек.

## МЕТОДИКА

Исследование было выполнено на двух кошках. Животных предварительно оперировали под общим наркозом (небутал, 40 мг/кг, внутривенно) с соблюдением принципов асептики и антисептики, вживляя направляющую канюлю из нержавеющей стали. Кончик канюли располагался на расстоянии 5 мм над областью ГП. Область отведения нейронной активности соответствовала стереотаксическим координатам А -1; L 1...3; Н 7...9, поскольку известно, что именно в этой зоне расположены в наибольшем количестве НА-нейроны. ЭЭГ отводили монополярно; четыре активных электрода размещали на костях черепа над лобной и затылочной корой (по сагиттальной линии) и над правой и левой височными областями. Референтный электрод располагали в лобной пазухе. Электроды фиксировали с помощью быстротвердеющей пластмассы и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем мог соединяться с энцефалографом тонким гибким кабелем; таким образом регистрация ЭЭГ могла производиться у бодрствующего животного. Через двое-трое су-

ток после операции состояние животного позволяло приступать к проведению сеансов ЭЭГ-ОС. Вначале добивались того, чтобы экспериментальное животное начинало связывать значения управляемого параметра ЭЭГ (СПМ альфа-ритма/СПМ тета-ритма) с уровнем шума; обучение основывалось на том, что сравнительно громкий шум был для животного, очевидно, неприятен. Проводили 50-70 сеансов обучения без регистрации импульсной активности стволовых нейронов, а затем приступали к осуществлению сеансов, при которых параллельно отводили и ЭЭГ, и активность нейронов ГП. Импульсную активность нейронов ГП и ЭЭГ регистрировали у бодрствующих кошек в состоянии двигательного покоя. Для отведения активности отдельных нейронов использовали подвижный металлический электрод (диаметр 12 мкм) в стеклянной изоляции с кончиком, заточенным подобно инъекционной игле. Исследуемые нейроны квалифицировали как предположительно НА-клетки соответственно их локализации в стволе мозга, относительно низкой частоте генерируемой ими фоновой импульсной активности (ФИА) — не более  $8 \text{ с}^{-1}$  в состоянии спокойного бодрствования животного, полифазности потенциалов действия и их большой продолжительности (2.5—3.0 мс) в условиях внеклеточного отведения [15]. ЭЭГ-сигналы через интерфейс, выполненный на базе сдвоенного трехканального 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя, поступали на вход компьютера. ЭЭГ подвергали стандартному спектральному анализу, выделяя следующие частотные компоненты: 1—3, 4-7, 8-13, 14-30 и 31-48 Гц (дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы соответственно) и рассчитывая текущие значения их СПМ ( $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$ ).

Сеансы ЭЭГ-ОС проводили по следующей схеме: регистрация фоновых показателей, подача звукового сигнала ОС («белый» шум, 1-5-я мин воздействия), последствие (6-я мин). Управляемым параметром являлась интенсивность шума, которая менялась в пределах 50-80 дБ в зависимости от значений отношения СПМ альфа/СПМ тета в сагиттальном затылочном отведении (сеансы действия, экспериментальная серия). После семи-10 таких сеансов начинали проводить плацебо-сеансы (контрольная серия). В этой серии уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей ЭЭГ; применялись звуковые сигналы записей, которые были сделаны ранее. В ходе регистрации активности каждого нейрона стремились проводить один сеанс действия и один плацебо-сеанс.

Если во время регистрации активности одного нейрона осуществляли сначала сеанс действия, а затем плацебо-сеанс, то при записи импульсной активности следующего нейрона последовательность была обратной. Такая организация эксперимента применялась для более четкого выявления различий в реакциях одних и тех же нейронов на звуковые сигналы, громкость которых находилась в зависимости от рисунка текущей ЭЭГ животного (экспериментальная серия) или менялась хаотично (контрольная серия), и одновременной оценки возможного вклада активности исследуемых НА-нейронов в формирование эффектов ЭЭГ-ОС.

Обработку и анализ экспериментальных данных выполняли с использованием программного пакета «STATISTICA-6.0». Различия характеристик ЭЭГ и активности НА-нейронов ГП в сеансах действия и контрольных сеансах оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значения исследуемых показателей в ходе каждой минуты записи нормировали относительно их фоновых значений, принятых за 100 %.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего при параллельной регистрации активности НА-нейронов ГП и ЭЭГ было проведено 48 сеансов ЭЭГ-ОС и сделано 27 контрольных записей. Результаты, полученные на двух животных, были объединены.

Анализ ЭЭГ показал, что в использованных экспериментальных условиях статистически значимые изменения СПМ ритмов наблюдались исключительно в затылочном отведении. В опытной серии уровень нормированного отношения СПМ альфа/СПМ тета в данном отведении возрастал по сравнению с контрольными значениями (см. рисунок, Л). При этом статистически значимые изменения ( $P < 0.05$ ) проявлялись начиная со 2-й мин (значения отношений указанных ритмов в среднем составляли  $109.8 \pm 2.8$  % в контрольных реализациях и  $125.3 \pm 3.3$  % - в экспериментальной серии). Соответственно, на 3-й мин данные показатели равнялись  $104.2 \pm 2.9$  и  $122.4 \pm 3.0$  % ( $P < 0.01$ ), на 4-й мин -  $111.5 \pm 3.0$

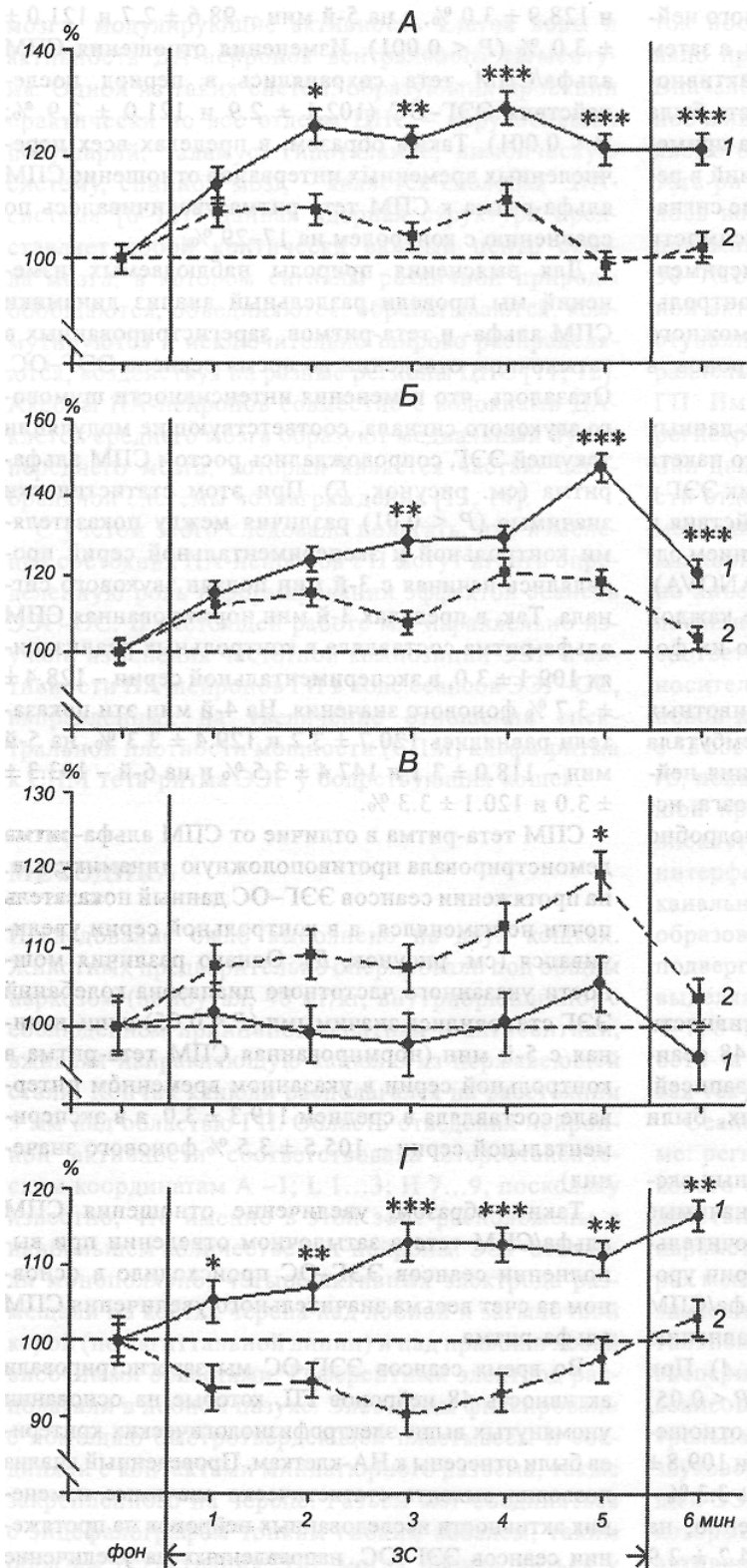
и  $128.9 \pm 3.0$  %, а на 5-й мин -  $98.6 \pm 2.7$  и  $121.0 \pm 3.0$  % ( $P < 0.001$ ). Изменения отношения СПМ альфа/СПМ тета сохранялись в период последствия ЭЭГ-ОС ( $102.1 \pm 2.9$  и  $121.0 \pm 2.9$  %;  $P < 0.001$ ). Таким образом, в пределах всех; перечисленных временных интервалов отношение СПМ альфа-ритма к СПМ тета-ритма увеличивалось по сравнению с контролем на 17-29 %.

Для выяснения природы наблюдаемых изменений мы провели отдельный анализ динамики СПМ альфа- и тета-ритмов, зарегистрированных в затылочном отведении во время сеансов ЭЭГ-ОС. Оказалось, что изменения интенсивности шумового звукового сигнала, соответствующие модуляции текущей ЭЭГ, сопровождалась ростом СПМ альфа-ритма (см. рисунок, Б). При этом статистически значимые ( $P < 0.01$ ) различия между показателями контрольной и экспериментальной серий проявлялись начиная с 3-й мин подачи звукового сигнала. Так, в пределах 3-й мин нормированная СПМ альфа-ритма составляла в контрольных реализациях  $109.1 \pm 3.0$ , в экспериментальной серии -  $128.4 \pm 3.7$  % фонового значения. На 4-й мин эти показатели равнялись  $120.7 \pm 3.2$  и  $129.4 \pm 3.3$  %, на 5-й мин -  $118.0 \pm 3.1$  и  $147.4 \pm 3.5$  % и на 6-й -  $103.3 \pm 3.0$  и  $120.1 \pm 3.3$  %.

СПМ тета-ритма в отличие от СПМ альфа-ритма демонстрировала противоположную динамику, т. е. на протяжении сеансов ЭЭГ-ОС данный показатель почти не изменялся, а в контрольной серии увеличивался (см. рисунок, В). Однако различия мощности указанного частотного диапазона колебаний ЭЭГ становились значимыми ( $P < 0.05$ ) лишь начиная с 5-й мин (нормированная СПМ тета-ритма в контрольной серии в указанном временном интервале составляла в среднем  $119.3 \pm 3.0$ , а в экспериментальной серии —  $105.5 \pm 3.5$  % фонового значения).

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

Во время сеансов ЭЭГ-ОС мы зарегистрировали активность 48 нейронов ГП, которые на основании упомянутых выше электрофизиологических критериев были отнесены к НА-клеткам. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые изменения активности исследованных нейронов на протяжении сеансов ЭЭГ-ОС, направленных на увеличение отношения СПМ альфа/СПМ тета (см. рисунок, Г).



Динамика среднегрупповых значений исследуемых показателей ЭЭГ и активности норадренергических (НА-) нейронов во время сеансов обратной связи (ЭЭГ-ОС, 1) или их имитации (2). А - отношение спектральной плотности мощности (СПМ) альфа-ритма к СПМ тета-ритма в затылочном отведении; Б - СПМ альфа-ритма; В - СПМ тета-ритма; Г - частота импульсации НА-нейронов голубого пятна. Данные усреднены по результатам 48 сеансов ЭЭГ-ОС и 27 плацебо-сеансов. По оси абсцисс - время записи, мин; вертикальными линиями ограничен интервал, в течение которого подавался шумовой звуковой сигнал (ЗС); по оси ординат - нормированные значения исследуемых показателей, % (за 100 % приняты исходные уровни каждого из них). Звездочками отмечены случаи достоверных различий по сравнению с контролем: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .

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

Уже с 1-й мин подачи звукового сигнала частота разрядов НА-нейронов в экспериментальной серии увеличивалась, в то время как в контрольных реализациях - снижалась. Так, на протяжении 1-й мин частота разрядов НА-нейронов в контрольной серии составляла в среднем  $93.7 \pm 3.0$ , а в экспериментальной -  $105.2 \pm 2.7$  % исходных значений. На 2-й мин действия упомянутого фактора данные величины равнялись  $94.7 \pm 2.3$  и  $106.9 \pm 2.6$  %, на 3-й мин -  $90.3 \pm 2.5$  и  $112.9 \pm 2.5$  %, на 4-й мин -  $93.3 \pm 2.6$  и  $112.7 \pm 2.3$  %, а на 5-й мин -  $97.7 \pm 3.1$  и  $110.9 \pm 2.2$  % соответственно.

После прекращения подачи звукового сигнала (на 6-й мин) наблюдалось некоторое увеличение частоты активности НА-нейронов в обеих сериях (до  $103.2 \pm 2.3$  и  $116.4 \pm 2.0$  % соответственно).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что сеансы ЭЭГ—ОС сопровождаются умеренным, но достаточно хорошо выраженным ростом активности НА-нейронов ГП. В отличие от отмечаемых в той же экспериментальной ситуации перестроек активности ДА-клеток [5], статистически значимое изменение частоты импульсации НА-нейронов ГП проявлялось уже на 1-й мин воздействия сигнала обратной связи, т. е. заметно (примерно на 1 мин) раньше. Указанный факт свидетельствует о более высокой лабильности нейронов ГП в данном аспекте.

Учитывая приблизительно линейную зависимость интенсивности выделения НА в структурах-мишенях от частоты разряда клеток ГП [16] и исключительную разветвленность аксонов НА-нейронов ГП [11], можно предположить, что с ростом частоты разрядов таких нейронов происходит заметное увеличение выброса НА в мозговых регионах, участвующих в реализации этого условного рефлекса. По-видимому, наблюдаемый рост частоты НА-активности может приводить к повышению эффективности восприятия внутренних и внешних стимулов [17] и способствовать более эффективному синтезу и переработке информации [18, 19].

В паттерне текущей ЭЭГ вышеописанные изменения активности нейронов сопровождались некоторым замещением относительно низкочастотных волн высокоамплитудным альфа-ритмом. Данные модификации согласуются с результатами нашего предыдущего исследования на кошках, в котором отмечались значимые положительные корреляции уровня активности НА-нейронов ГП с СПМ альфа-ритма текущей ЭЭГ [4]. Наблюдаемое в настоящем исследовании усиление альфа-ритма может иметь

следующие причины. Выполняемая животным задача требовала достаточно устойчивого, избирательного и фокусированного внимания. Учитывая роль НА, продуцируемого нейронами ГП, в этих процессах, можно предположить, что выявленные во время сеансов ЭЭГ—ОС перестройки активности данных клеток связаны с «поиском» животным состояния, соответствовавшего обеспечению эффективного исполнения поведенческой задачи. Отмечаемые эффекты можно сопоставить с известной ранее [20, 21] обратной U-подобной связью между интенсивностями тонической и фазной активности нейронов ГП, с одной стороны, и уровнем исполнения оперантной задачи, зависящим от внимания животного, - с другой. Данная зависимость напоминает классическую кривую Йеркса-Додсона. Реализация большинства задач происходит более адекватно, когда поддерживается некий промежуточный уровень поведенческого возбуждения (arousal). Результат менее успешен при слишком малой или слишком большой степени возбуждения. В наших опытах во время записи исходных образцов ЭЭГ животное находилось в комфортном состоянии, что в целом соответствует относительно низкому уровню тонической и фазной активности НА-нейронов. Такое состояние сопровождается преобладанием сравнительно низкочастотных волн в составе ЭЭГ кошки. При выполнении животным задачи, обеспечивающей снижение интенсивности звука, и поиске оптимального, комфортного состояния, вероятно, достигается какой-то средний уровень тонической активности упомянутых нейронов, связанный с поддержанием фокусированного внимания. Данная степень возбуждения у животного проявляется в преобладании альфа-ритма над тета-активностью в составе ЭЭГ. При достижении чрезмерно высокого уровня тонической активности НА-клеток (феномен, который лежит в основе повышенной лабильности внимания и может приводить к нарушению условнорефлекторной деятельности) животное, основываясь на обратной связи, снижало указанную активность, добиваясь более комфортных условий - уменьшения громкости шума.

Следовательно, одним из решающих факторов, определяющих эффективность сеансов ЭЭГ—ОС, являются не только активация ДА-нейронов вентрального тегментума [5], но и создание относительно повышенного уровня НА в достаточно обширных регионах мозга. Это приводит к одновременной модификации состояния больших ней-

ронных объединений, связанных с формированием альфа-ритма ЭЭГ. Подобные сдвиги благоприятствуют формированию условного рефлекса и способствуют обучению животного осуществлять управление ритмами своей ЭЭГ.

О. М. Куличенко<sup>1</sup>, Ю. О. Фокина<sup>1</sup>, В. Б. Павленко<sup>1</sup>, А. А. Куленкова<sup>1</sup>

ЗМІНИ ЕЕГ-РИТМІВ ТА ІМПУЛЬСНОЇ АКТИВНОСТІ НОРАДРЕНЕРГІЧНИХ НЕЙРОНІВ БЛАКИТНОЇ ПЛЯМИ КОТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СЕАНСІВ ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ ЗА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЕЕГ

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

Резюме

У хронічних дослідях на котах у стані неспання досліджували динаміку відношення спектральної щільності потужності (СЩП) альфа-ритму до СЩП тета-ритму ЕЕГ, а також характеристики імпульсної активності згодом норадрен-ергічних (НА-) нейронів блакитної плями під час сеансів зворотного зв'язку (ЗЗ) за характеристиками ЕЕГ (ЕЕГ-ЗЗ). Тренінги проводили в межах методики, що була аналогічно використаній у сеансах ЕЕГ-ЗЗ для людини. Рівень звукового шумового сигналу, пред'явленого тварині, зменшувався при збільшенні відношення СЩП альфа/СЩП тета в потиличному відведенні. У контрольних серіях зміни рівня звукового сигналу не залежали від модуляції поточної ЕЕГ. Тварини умовнорефлекторно навчалися пов'язувати зміни гучності звукового сигналу з потужністю ритмів ЕЕГ і керувати останніми. Відношення СЩП альфа-ритму до СЩП тета-ритму при проведенні сеансів ЕЕГ-ЗЗ змінювалося головним чином за рахунок помітного збільшення потужності альфа-ритму. Паралельно з такими змінами підвищувалася частота імпульсної активності НА-нейронів. Обговорюються можливі механізми участі церебральної НА-системи у формуванні ефектів сеансів ЕЕГ-ЗЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. R. Kail, J. Kamiya, and G. E. Schwartz, *Appl. Neurophysiol. & Brain Biofeedback*, Future health, Bensaiem (2000).
2. J. F. Lubar, "Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention," *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 22, No. 2, 111-126 (1997).
3. M. Linden, T. Habib, and V. Radojevic, "A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities," *Biofeedback Self-Regul.*, 21, No. 1, 35-49 (1996).
4. О. И. Колотилова, А. М. Куличенко, Ю. О. Фокина и др.,

- "Влияние стволовых структур головного мозга на паттерн массовой электрической активности бодрствующих кошек", *Уч. зап. ТНУ*, 18, № 2, 34-42 (2005).
5. А. М. Куличенко, Ю. О. Фокина, В. Б. Павленко, "Изменения ЭЭГ-ритмов и импульсной активности стволовых дофаминергических нейронов кошки при проведении сеансов обратной связи по характеристикам ЭЭГ", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, 41, № 3, 235-240 (2009).
6. А. Ю. Буданцев, *Моноаминергические системы мозга*, Наука, Москва (1976).
7. Т. И. Белова, Е. Л. Голубева, К. В. Судаков, *Гомеостатические функции locus coeruleus (синего пятна)*, Наука, Москва (1980).
8. А. И. Семенютин, "О топографии катехоламинсодержащих нейронов голубого пятна мозга кошки", *Физиол. журн.*, 35, № 2, 7-12 (1989).
9. А. И. Семенютин, В. А. Майский, "Распределение в голубом пятне кошки норадреналинсодержащих нейронов, проецирующихся в теменную ассоциативную кору и спинной мозг", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, 21, № 1, 112-121 (1989).
10. Ю. П. Лиманский, "Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга", *Успехи физиол. наук*, 21, № 2, 3-17 (1990).
11. G. Nistico and G. Nappi, "Locus coeruleus, an integrative station involved in the control of several vital functions," *Fund. Neurol.*, 8, No. 1, 5-25 (1993).
12. В. Б. Павленко, А. М. Куличенко, "Активность нейронов голубого пятна мозга кошки при реализации самоинициируемого двигательного поведенческого акта", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, 35, № 1, 31-39 (2003).
13. M. E. Olds, "Effect of intraventricular norepinephrine on neuron activity in the medial forebrain bundle during self-stimulation behavior," *Brain Res.*, 3, No. 3, 461-477 (1974).
14. L. Stein, J. D. Belluzzi, S. Ritter, and C. D. Wise, "Self-stimulation reward pathways: Norepinephrine vs dopamine," *J. Psychiat. Res.*, 11, 115-124 (1974).
15. K. Rasmussen and J. L. Barry, "Single units activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. I. During naturalistic behaviors and in response to simple and complex stimuli," *Brain Res.*, 371, No. 2, 324-334 (1986).
16. C. W. Berridge and E. D. Abercrombie, "Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis," *Neuroscience*, 93, No. 4, 1263-1270 (1999).
17. C. W. Berridge and B. D. Waterhouse, "The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes," *Brain Res. Rev.*, 42, No. 1, 33-84 (2003).
18. S. Sara, "The locus coeruleus and cognitive function: attempts to relate noradrenergic enhancement of signal," *Physiol. Psychol.*, 13, No. 3, 151-162 (1985).
19. Ю. П. Лиманский, *Рефлексы ствола головного мозга*, Наук. думка, Киев (1987).
20. G. Aston-Jones, J. Rajkowski, and J. Cohen, "Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention," *Prog. Brain Res.*, 126, No. 11, 155-182 (2000).
21. G. Aston-Jones and J. D. Cohen, "An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance," *Anna. Rev. Neurosci.*, 28, No. 1, 403-450 (2005).