

О. П. Луханіна, Н. А. Пількевич

Вплив неселективного α -адренергічного антагоніста ніцерголіну на активність нейронів вентролатерального ядра таламуса

В експериментах на крысах микроионофоретическое введение ницерголина наиболее часто оказывало двоякое действие на фоновую активность нейронов вентролатерального ядра таламуса (VL) и на их реакции, вызванные стимуляцией верхней ножки мозжечка: тормозное при слабых (2–10 нА) и возбуждающее при больших силах тока (20–40 нА). Микроионофорез (25 нА) ницерголина сопровождался уменьшением поствозбудительных тормозных процессов при парной стимуляции мозжечковых волокон. При этом соотношение количества импульсов в коротколатентных нейронных ответах VL (число импульсов на второй стимул/число импульсов на первый стимул) увеличивалось, что, как принято считать, указывает на пресинаптический механизм действия препарата. Возбуждающий эффект ницерголина, следовательно, может быть связан с блокадой пресинаптических α_2 -рецепторов, а тормозное действие, вероятно, обусловлено блокадой постсинаптических α_1 -рецепторов. Полученные результаты свидетельствуют о существенном участии α -адренергической системы в модуляции фоновой и вызванной активности нейронов моторного таламуса. Обсуждается возможная роль норадренергической денервации в развитии двигательных нарушений при болезни Паркинсона.

ВСТУП

Дослідження впливу адренергічних препаратів на активність структур головного мозку є нагальним завданням в зв'язку з усе більш поширеним їх використанням у неврологічній клініці. Ніцерголін, зокрема, застосовується при лікуванні інсульту [2, 23], різних форм деменції, включаючи хворобу Альцгеймера [8, 26], у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона [1], при дисфункції сітківки ока [20]. В останній час підвищується інтерес до питання відносно модулюючої ролі адренергічної системи в діяльності ядер таламуса, які мають велике значення при здійсненні сенсорних, моторних і мнестичних функцій. У попередніх дослідженнях нами було виявлено вагомий вплив адренергічної системи на активність нейронів первинної

моторної зони кори [15, 16]. Відомостей щодо участі цієї медіаторної системи у моторному контролі на таламічному рівні мало [24]. Головними таламічними ядрами, що здійснюють на рівні підкіркового шару інтеграцію інформації від нижчерозташованих моторних структур, є вентролатеральне (VL), вентральне переднє (VA) та вентральне медіальне (VM) ядра. Вони отримують висхідні проєкції від мозочка, зовнішнього сегмента блідої кулі, ретикулярної зони чорної субстанції і посилають свої аксони до моторних зон кори [4, 11, 25, 28]. Встановлено, що ендогенний норадреналін міститься в багатьох таламічних ядрах [6, 19]. Водночас значення різних адренорецепторів у модуляції нейронної активності ядер таламуса поки що не з'ясоване.

Мета нашої роботи – дослідження впливу неселективного антагоніста α -адреноре-

© О. П. Луханіна, Н. А. Пількевич

цепторів ніцерголіну на фонову активність нейронів VL таламуса та синаптичну передачу аферентних сигналів до таламічних нейронів з боку мозочка.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на щурах масою 220–350 г під уретановою анестезією (1,4 г/кг внутрішньоочеревинно). В стереотаксичній операції вводили подразнювальні ніхромові електроди в контралатеральну верхню ніжку мозочка (SCP) відповідно до координатів атласу мозку щура [21]. Активність нейронів VL відводили екстраклітинно скляними мікроелектродами з опором 8–20 МОм, заповненими 4 моль/л розчином хлористого натрію. Біоелектричні сигнали подавали на підсилювач з полосною пропускання 0,2–2 кГц, за допомогою аналогово-цифрового конвертора вводили в комп'ютер і будували графіки поточної середньої частоти фонових розрядів і перистимульні гістограми.

З метою дослідження дії ніцерголіну використовували метод мікроіонофорезу (МІФ): катіонний струм силою від 2 до 40 нА, протягом 30 с, з 60-секундними інтервалами. Для цього застосовували трьохканальні мікроелектроди. Один з каналів був для відведення нейронної активності. Два інших заповнювали ніцерголіном - розчином 5 ммоль/л, рН 4,0 і для контролю - розчином хлористого натрію 0,165 моль/л. Струм підпору протилежної полярності становив 10 нА.

Стимуляцію SCP здійснювали прямокутними імпульсами струму тривалістю 0,2 мс з частотою 0,8 Гц і силою струму, що не перевищувала 300 мкА. Підбирали навколорогову силу струму, при якій нейронні відповіді без МІФ виникали у 40-60 % випадків при пред'явленні серії з 30-40 стимулів. Ця сила струму залишалася незмінною під час МІФ. За порогову приймали силу струму, що викликала нейронні відповіді у 50 % випадків (рис. 1). Для кількісної оцінки зміни нейрональних відповідей під час МІФ

розраховували індекс змін за формулою: (число відповідей нейрона під час МІФ - число відповідей до МІФ) / число відповідей до МІФ \cdot 100 %. Якщо цей індекс не перевищував 20 % при різних силах струму МІФ, вважали, що нейрон не реагує на аплікацію препарату. В частині дослідів був використаний метод парної стимуляції SCP з міжстимульною відстанню 7 мс для дослідження впливу ніцерголіну на гальмівні процеси, що розвиваються після збуджувальної реакції нейрона.

Статистичну достовірність змін нейронної активності під дією ніцерголіну визначали за критерієм t Стьюдента для парно-зв'язаних варіантів. Зміни вважали достовірними при $P < 0,05$.

Після закінчення експериментів проводили верифікацію місць розташування кінчиків електродів на зрізах мозку (80 мкм).

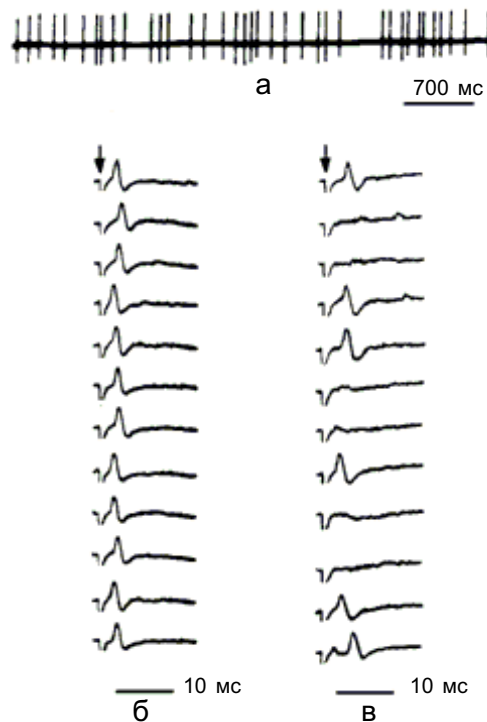


Рис. 1. Зразки записів фонові активності нейрона вентролатерального ядра таламуса (а) та його реакцій, що викликані стимуляцією мозочкових волокон струмом надпорогової (б) та порогової (в) сили

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив ніцерголіну на фонову активність було досліджено у 61 клітині VL. Усі нейрони мали регулярну імпульсацію, що складалася з поодиноких імпульсів (рис. 1,а). Тривалість потенціалів дії перевищувала 1 мс. Зміни частоти нейронних розрядів під впливом ніцерголіну відмічались у 52 (85 %) клітин. У 9 нейронів (15 %) коливання частоти фонові імпульсації при різних силах струму МІФ не перевищували 20 %, тому ми розцінювали ці випадки як відсутність змін.

Було виявлено гетерогенний вплив ніцерголіну на фонову активність нейронів VL. Найчастіше (у 27 досліджених клітин, 52 % відносно реагуючих при МІФ нейронів) спостерігалася подвійна дія цього препарату: гальмування при малих струмах (2–10 нА) та збудження при підвищенні

струму до 20–40 нА (рис. 2,а). А саме середня частота нейронної імпульсації до МІФ становила $7,4 \text{ імп./с} \pm 2,0 \text{ імп./с}$. При МІФ силою струму 5 нА вона вірогідно ($P < 0,01$) зменшувалася до $2,4 \text{ імп./с} \pm 0,9 \text{ імп./с}$ (на $69,3 \% \pm 7,0 \%$); при 10 нА зміни були невірогідними, частота становила $3,8 \text{ імп./с} \pm 1,0 \text{ імп./с}$, тобто зменшувалась на $34,6 \% \pm 13,7 \%$ ($P > 0,05$). При 20, 30, 40 нА частота нейронних розрядів збільшувалася відповідно до $16,1 \pm 4,7$ (на $119,9 \% \pm 41,0 \%$, $P < 0,01$); до $18,1 \pm 3,7$ (на $162,9 \% \pm 36,7 \%$, $P < 0,01$) та до $26,8 \text{ імп./с} \pm 8,2 \text{ імп./с}$ (на $279,8 \% \pm 45,1 \%$, $P < 0,01$). Вказана подвійна дія ніцерголіну на усереднені значення частоти фонові активності нейронів VL проілюстрована на рис. 2,б.

У 14 клітин VL (27 %) під впливом ніцерголіну відбувалося гальмування частоти фонових нейронних розрядів. Цікаво, що рівень гальмування дозозалеж-

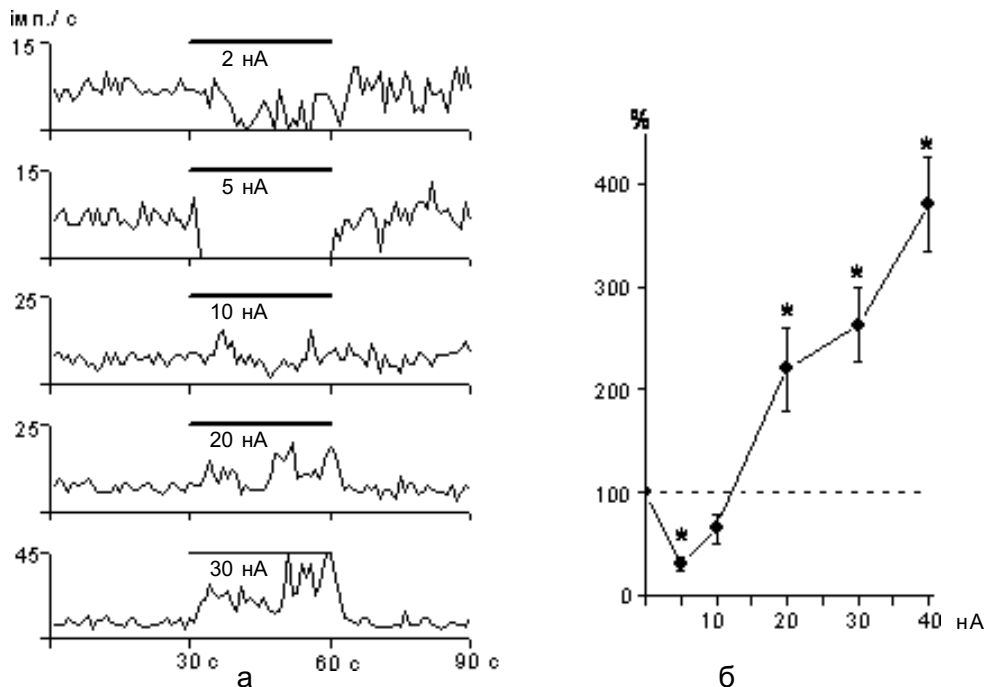


Рис. 2. Подвійний, залежно від дози, вплив мікроіонофоретичної аплікації α -адренергічного антагоніста ніцерголіну на фонову активність нейронів вентролатерального ядра таламуса (VL). а – зміни частоти імпульсації у одного з досліджених нейронів при різних силах струму форезу. Горизонтальними лініями над записами позначено час аплікації препарату. б – усереднені значення для 27 клітин VL, в яких виявлялася подвійна дія ніцерголіну. Зміни частоти фонові нейронної активності надані відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %. * $P < 0,01$. Малі дози ніцерголіну (при силі струму форезу 2 і 5 нА) гальмують частоту нейронної активності, великі (20–40 нА) – збуджують її

но наростав лише з 5 до 20 нА, а при 30 та 40 нА він дещо зменшувався. Так, частота фонових розрядів вірогідно зменшувалася на $80,0 \pm 7,5 \%$ ($P < 0,05$) при 5 нА та на $94,7 \pm 3,5 \%$ ($P < 0,05$) при 20 нА, а при 40 нА – на $57,7 \pm 19,6 \%$ ($P > 0,05$). У 11 клітин VL (21 %) ніцерголін дозозалежно збуджував нейронну активність: на $42,0 \pm 14,7$ ($P > 0,05$), $85,7 \pm 14,8$ ($P < 0,05$) та на $193,3 \pm 38,0 \%$ ($P < 0,05$) при МІФ силою 5, 20 та 40 нА відповідно.

Вплив ніцерголіну на викликану активність при стимуляції SCP було досліджено у 66 клітин VL. Нейронні відповіді на подразнення мозочкового входу склалися з поодиноким імпульсу та мали короткий латентний період (3–5 мс; див. рис. 1,б,в). Зміни нейронних реакцій відмічалися у 54 (82 %) клітин VL. У 12 нейронів (18 %) відповіді на стимуляцію SCP при МІФ не змінювалися.

На коротколатентні нейронні реакції, як і на частоту фонові імпульсації, ніцерголін частіше (у 25 клітин, 46 % відносно нейронів, що змінювали реактивність при МІФ) виявляв подвійну дію: гальмівну (при малих струмах МІФ, 5 нА) і збуджувальну (при струмах силою 20–30 нА). Гальмування нейронних відповідей відбувалося в середньому на $31,6 \pm 5,8 \%$ ($P < 0,001$) відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %, збільшення нейронних реакцій – на $47,0 \pm 17,1 \%$ ($P < 0,05$, рис. 3). У 15 клітин VL (28 %) на фоні ніцерголіну виявлялося дозозалежне вірогідне ($P < 0,05$) гальмування кількості нейронних відповідей. При МІФ силою струму 5 та 40 нА кількість виникаючих реакцій на подразнення SCP струмом навколопорогової сили знижувалася на $19,5 \pm 6,4$ і на $43,0 \pm 8,9 \%$ відповідно. Ще у 14 клітин VL (26 %) спостерігалось вірогідне ($P < 0,05$) збудження синаптичної передачі: на $32,8 \pm 5,9$ і на $93,5 \pm 19,0 \%$ при МІФ силою 5 та 40 нА відповідно.

У 22 клітин VL були досліджені нейронні реакції при парній навколопороговій стиму-

ляції SCP. При міжстимульній відстані 7 мс внаслідок наявності відносного рефрактерного періоду реакції на друге подразнення частково гальмувалися. Співвідношення кількості імпульсів у нейронних відповідях (число імпульсів на друге подразнення, поділене на число імпульсів на перше подразнення) коливалося в межах від 0,3 до 0,52 і в середньому дорівнювало $0,37 \pm 0,02$. Під час МІФ силою струму 25 нА спостерігалось послаблення постзбудливих гальмівних процесів (рис. 4). Співвідношення кількості імпульсів у нейронних відповідях підвищувалося до 0,6–0,88, в середньому до $0,72 \pm 0,02$ ($P < 0,001$).

У контрольних дослідах з МІФ 0,165 моль/л розчину NaCl (2–40 нА) не було зареєстровано помітних змін фонові та викликані активності нейронів VL. А саме коливання частоти фонові імпульсації та кількості нейронних реакцій на подразнення SCP при найбільших струмах МІФ (30–40 нА) були нижчі за 20 % відносно вихідного рівня.

Результати нашої роботи свідчать про суттєву участь α -адренергічної системи у моторному контролі на таламічному рівні через модуляцію фонові активності тала-

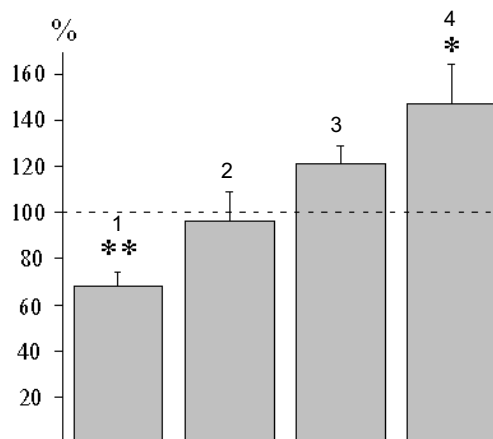


Рис. 3. Подвійний вплив ніцерголіну на реакції нейронів вентролатерального ядра таламуса, що викликані подразненням мозочкових волокон:

* $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. 1 – 5 нА, 2 – 10 нА, 3 – 20 нА, 4 – 30 нА

мічних нейронів та їх реакцій, що викликані аферентними сигналами. Неселективний блокатор α -адренорецепторів ніцерголін виявляв на фонову нейронну активність VL та синаптичну передачу сигналів з боку мозочка переважно подвійний вплив (гальмування при малих струмах МІФ – 2–10 нА та збудження при підвищенні струму до 20–40 нА). Це вказує на те, що ендogenous норадреналін через активацію α -адренорецепторів може як підвищувати збудливість нейронів VL і полегшувати церебелоталамічну синаптичну передачу, так і гальмувати ці процеси.

Наші результати добре узгоджуються з літературними даними про можливий подвійний ефект агоністів та антагоністів α -адренорецепторів на активність нейронів різних структур головного мозку, залежно від дози препарату [5, 13, 15].

Оскільки ніцерголін – це неселективний антагоніст α -адренорецепторів, його подвійна дія може бути пов'язана з блокадою і постсинаптичних α_1 -рецепторів,

чутливих до низьких доз, так і пресинаптичних α_2 -рецепторів, чутливих до більш високих доз. Як показано для нейронів парафасцикулярного ядра таламуса, норадренергічні проєкції з голубої плями виявляють збуджувальну дію через α_1 -рецептори і гальмівну – через α_2 -рецептори. Кінцевий фізіологічний ефект може залежати від щільності цих рецепторних підтипів [29]. Результати наших досліджень з парною стимуляцією мозочкових волокон виявили, що ніцерголін (при МІФ силою струму 25 нА) зменшував постзбуджувальні гальмівні процеси у нейронах VL. Відношення кількості імпульсів на друге подразнення до кількості імпульсів на перше подразнення у нейронних відповідях на фоні ніцерголіну вірогідно підвищувалося. Феномен гальмування відповіді на другий з парних стимулів вперше був описаний Eccles і співавт. [7]. Було зроблено припущення, що це гальмування зумовлене вичерпанням збуджувального нейротрансмітера і зменшенням можливості його

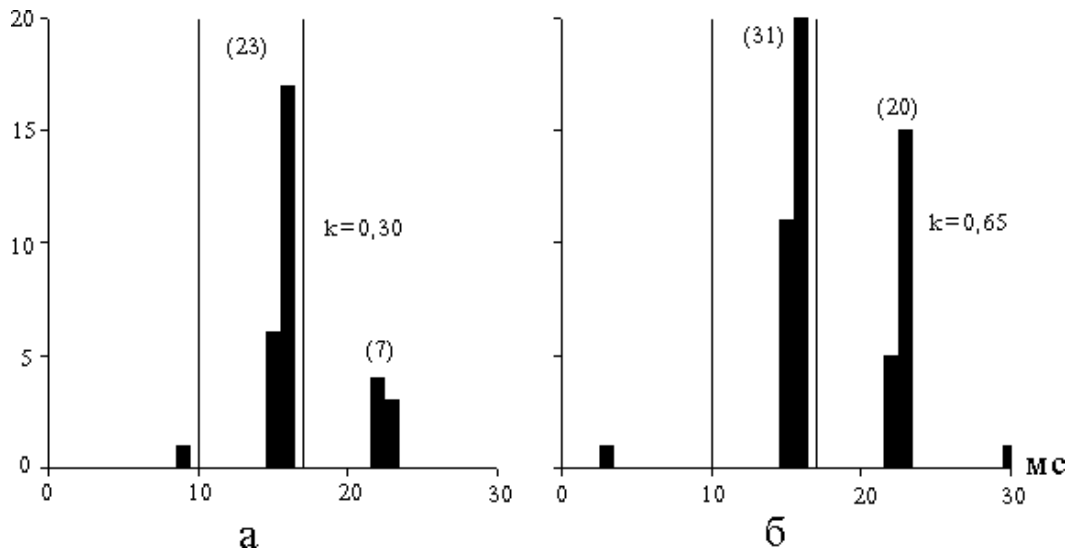


Рис. 4. Зменшення під впливом ніцерголіну постзбудливого гальмування нейронних відповідей у клітині вентролатерального ядра таламуса при парній стимуляції порогової сили мозочкових волокон у ділянці верхньої ніжки мозочка: а – до, б – на фоні аплікації ніцерголіну при силі струму мікроіонофорезу 25 нА. Міжстимульна відстань – 7 мс. Кількість стимуляцій – 40. На перистимульних гістограмах за віссю абсцис – час (мс), за віссю ординат – число імпульсів у біні. Бін 1 мс. Час початку подразнювальних стимулів позначено вертикальними лініями. У дужках вказано кількість імпульсів у нейронних відповідях. k – коефіцієнт, визначений як відношення кількості імпульсів на друге подразнення до кількості імпульсів на перше подразнення

виділення у синаптичну щілину та що вивільнення кількості нейротрансмітера збігається з завершенням рефрактерного періоду. Пізніше у спеціальних дослідженнях було підтверджено залежність постзбуджувального гальмування від зменшення дієвості механізму вивільнення трансмітера з пресинаптичних терміналей і показано його можливий зв'язок з гальмуванням пресинаптичних кальцієвих каналів [14, 18]. Нині прийнято вважати, що вплив препаратів на процеси гальмування при парній стимуляції вказує на пресинаптичний механізм їх дії [3, 12, 27]. Отже, ми можемо припустити, що збуджувальний ефект ніцерголіну пов'язаний з блокадою пресинаптичних α_2 -рецепторів. Тоді його гальмівна дія, можливо, зумовлена блокадою постсинаптичних α_1 -рецепторів. Це добре співвідноситься з наведеними вище даними, отриманими при дослідженні парафасцикулярного ядра таламуса [29].

Таким чином, одержані нами результати вказують на істотне значення α -адренергічної системи в моторному контролі. При неврологічних захворюваннях, що супроводжуються порушеннями рухів, наприклад при хворобі Паркінсона, спостерігається не тільки дофамінергічна денервація, але й значною мірою виражена редукція норадренергічних пресинаптичних терміналей у неокортексі [9, 17]. При експериментально викликаному паркінсонізмі за допомогою нейротоксину 1 – метил, 4 – феніл, 1, 2, 3, 6 – тетрагідропіридину у мавп помічено значне зниження тканинної концентрації як дофаміну, так і норадреналіну у неокортексі, мозочковій корі, підкіркових і стовбурових структурах головного мозку [10, 22]. Вказані факти свідчать на користь припущення, що норадренергічна денервація може відігравати важливу роль у розвитку рухових порушень при нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при хворобі Паркінсона.

O.P. Lukhanina, N.A. Pilkevich

THE INFLUENCE OF NON-SELECTIVE ALPHA-ADRENERGIC RECEPTORS ANTAGONIST NICERGOLINE ON THE MOTOR THALAMIC NEURONAL ACTIVITY

In experiments on rats microionophoretic administration of nicergoline mainly showed the dual effect on the background activity of the ventrolateral thalamic nucleus (VL) neurons and their reactions evoked by the superior cerebellum peduncle stimulation: inhibitory under weak (2-10 nA) and excitatory under stronger (20-40 nA) currents. Microionophoresis (25 nA) of nicergoline led to decrease of the postexcitatory inhibitory processes during paired stimulation of the cerebellum fibers. Paired-pulse ratio (number of spikes in the short-latency neuronal responses elicited by the second pulse / number of spikes by the first pulse) increased, which support a presynaptic mode of drug action. Hence excitatory effect of nicergoline may be related to the blockade of the presynaptic alpha2-receptors, while inhibitory effect by the blockade of the postsynaptic alpha1-receptors. Present data reveal the essential participation of the alpha-adrenoreceptor system in the modulation of background and evoked neuronal activity of the motor thalamus. The possible role of noradrenergic denervation in the development of movement disorders accompanying Parkinson's disease is discussed.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карасевич Н.В., Луханина Е.П., Гаркавенко В.В. и др. Влияние альфа-адреноблокатора (сермион) на эффективность комплексной патогенетической терапии больных болезнью Паркинсона // Укр. вісн. психоневрології. - 2001. - 9, вип.4 (29). - С. 92–97.
2. Babiuch M. Comparison of the effect of vincamine and nicergoline in the treatment of ischemic stroke // *Neurol. Neurochir. Pol.* - 1999. - 33, № 2. - P. 503–505.
3. Bartlett E.L., Smith P.H. Effects of paired-pulse and repetitive stimulation on neurons in the rat medial geniculate body // *Neuroscience.* - 2002. - 113, № 4. - P. 957–974.
4. Carpenter M.B. Connectivity patterns of thalamic nuclei implicated in dyskinesia // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* - 1989. - 52, № 2/4. - P. 79–119.
5. Devilbiss D.M., Waterhouse B.D.. Norepinephrine exhibits two distinct profiles of action on sensory cortical neuron responses to excitatory synaptic stimuli // *Synapse.* - 2000. - 37, № 4, - P. 273–282.
6. Dugast C., Cespuaglio R., Suaud-Chagny M.F. In vivo monitoring of evoked noradrenaline release in the rat anteroventral thalamic nucleus by continuous ampero-

- metry // J. Neurochem. - 2002. - **82**, № 3. - P. 529–537.
7. Eccles J.C., Katz B., Kuffler S.W. Nature of the “end plate potential” in curarized muscle // J. Neurophysiol. - 1941. - **4**. - P. 362–387.
 8. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. - 2001. - **4**. - CD003159.
 9. Gaspar P., Duyckaerts C., Alvarez C. et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson’s disease // Ann. Neurol. - 1991. - **30**, № 3 - P. 365–374.
 10. Hornykiewicz O., Pifl C. The validity of the MPTP primate model for the neurochemical pathology of idiopathic Parkinson’s disease. - In: Noradrenergic Mechanisms in Parkinson’s Disease. - Madras : CRC press, 1994. - P. 11–23.
 11. Jones E.G. The Thalamus. - New York : Plenum press, 1985. - 935 p.
 12. Kombian S.B., Ananthakshmi K.V., Parvathy S.S., Matowe W.C. Substance P depresses excitatory synaptic transmission in the nucleus accumbens through dopaminergic and purinergic mechanisms // J. Neurophysiol. - 2003. - **89**, № 2. - P. 728–737.
 13. Lehmenkuhler C., Walden J., Speckmann E.J. Decrease of N-methyl-D-aspartate responses by noradrenaline in the rat motorcortex in vivo // Neurosci. Let. - 1991. - **121**, № 1–2. - P. 5–8.
 14. Levenes C., Daniel H., Soubrie P., Crepel F. Cannabinoids decrease excitatory synaptic transmission and impair long-term depression in rat cerebellar Purkinje cells // J. Physiol. - 1998. - **510**, part 3. - P. 867–879.
 15. Lukhanina E.P., Pilkevich N.A. Roles of alpha-adrenoreceptors in cerebello-cortical transmission in the rat // Нейрофізіологія /Neurophysiology. - 2002. - **34**, № 2/3. - P. 188–191.
 16. Lukhanina E.P., Kolomiets B.P., Pilkevich N.A. Effect of stimulation of beta-adrenergic receptors on neuronal activity in primary motor cortex of the rat // Neurosci. Let. - 2003. - **340**, № 2. - P. 99–102.
 17. Marie R.M., Barre L., Rioux P. et al. PET imaging of neocortical monoaminergic terminals in Parkinson’s disease // J. Neural. Transm. - Parkinson’s Disease and Dementia. - 1995. - **9**, № 1. - P. 55–71.
 18. Neher E. Vesicle pools and Ca²⁺ microdomains: new tools for understanding their roles in neurotransmitter release // Neuron. - 1998. - **20**, № 3. - P. 389–399.
 19. Oke A.F., Carver L.A., Gouvion C.M., Adams R.N. Three-dimensional mapping of norepinephrine and serotonin in human thalamus // Brain Res. - 1997. - **763**, № 1. - P. 69–78.
 20. Parisi V., Colacino G., Milazzo G. et al. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients: a preliminary open study // Pharmacol. Res. - 1999. - **40**, № 3. - P. 249–255.
 21. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. - New York : Academic Press, 1997. - Fig.52.
 22. Pifl C., Schingnitz G., Hornykiewicz O. Effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on the regional distribution of brain monoamines in the rhesus monkey // Neuroscience. - 1991. - **44**, № 3. - P. 591–605.
 23. Pilkowska E., Jakubowska T., Witkowska K., Kulczycki J. Nicergoline in the treatment of patients after a mild ischemic stroke // Neurol. Neurochir. Pol. - 2002. - **36**, № 6. - P. 1075–1085.
 24. Rivner M., Sutin J. Locus coeruleus modulation of the motor thalamus: inhibition in nuclei ventralis lateralis and ventralis anterior // Exp. Neurol. - 1981. - **73**, № 3 - P. 651–673.
 25. Rouiller E.M., Liang F., Babalian A. et al. Cerebello-thalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: a multiple tracing study in macaque monkeys // J. Comp. Neurol. - 1994. - **345**, № 2. - P. 185–213.
 26. Saletu B., Paulus E., Linzmayer L. et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study // Psychopharmacology (Berl.). - 1995. - **117**, № 4. - P. 385–395.
 27. Shen K.-Z., Johnson S.W. Presynaptic GABA-B and adenosine A1 receptors regulate synaptic transmission to rat substantia nigra reticulata neurones // J. Physiol. - 1997. - **505**, part 1. - P. 153–163.
 28. Shinoda Y., Futami T., Kakei S. Input-output organization of the ventrolateral nucleus of the thalamus // Stereotact. Funct. Neurosurg. - 1993. - **60**, № 1–3. - P. 17–31.
 29. Zhang C., Guo Y.Q., Qiao J.T., Dafny N. Locus coeruleus modulates thalamic nociceptive responses via adrenoceptors // Brain Res. - 1998. - **784**, № 1–2. - P. 116–122.