

О.П. Луханіна, Н.О. Пількевич

Особливості нейронної активності прилеглого ядра (Nucleus accumbens) у щурів зі спонтанною гіпертензією

Крысы со спонтанной гипертензией являются признанной генетической моделью эссенциальной гипертонии и гиперактивного синдрома с дефицитом внимания. Нейроанатомические субстраты и механизмы нервных нарушений у них не выяснены. Цель данной работы состояла в сравнительном исследовании фоновой импульсной активности нейронов сердцевины прилежащего ядра (Nucleus accumbens, core – NAc) и их реакций на стимуляцию ядер миндалевидного комплекса у крыс линии Вистар с нормальным давлением и у крыс со спонтанной гипертензией, а также в изучении влияния микроионофоретического введения β -адренергического агониста изопротеренола (раствор 5 ммоль/л; рН 5,0; 10–30 нА) на нейронную активность NAc. Микроэлектродные внеклеточные отведения проводились под уретановым наркозом. Установлено, что у крыс со спонтанной гипертензией количество нейронов NAc с фоновой импульсацией в виде залповых разрядов (42 %) достоверно ($P < 0,001$) превышало таковое у крыс линии Вистар (13 %). Кроме того, у крыс со спонтанной гипертензией выявлено значительно большее число клеток NAc (27 %) с циклическими колебаниями частоты фоновой активности секундного диапазона, чем у крыс линии Вистар (4 %). Возбудительные реакции нейронов NAc на стимуляцию ядер миндалевидного комплекса у крыс со спонтанной гипертензией характеризовались большей продолжительностью. При активации β -адренергических рецепторов введением изопротеренола у обоих видов животных удавалось воспроизводить залповый тип импульсации и циклические колебания фоновой нейронной активности NAc. Полученные результаты позволяют высказать предположение о наличии у крыс со спонтанной гипертензией повышенной функции β -адреналовой системы в прилежащем ядре (Nucleus accumbens).

ВСТУП

Щури зі спонтанною гіпертензією становлять генетичну модель есенціальної гіпертонії. Патогенез підвищення кров'яного тиску у таких тварин пов'язують зі збільшеним вмістом норадреналіну у гіпоталамусі [21] і норадренергічних зонах мозкового стовбура (A1 і A5) [22], а також дефіцитом функції γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у задньому гіпоталамусі [8] порівняно зі щурами лінії Вистар з нормальним тиском. Фонова активність нейронів заднього гіпоталамуса та їх реакції на осмотичну стимуляцію у щурів зі спонтанною

гіпертензією значно підвищені [16, 18]. Ступінь гіпертонії у них корелює з рівнем катехоламінпов'язаної генної експресії у структурах центральної нервової системи; цей рівень зменшений для $\alpha 2$ -адренорецепторів і підвищений для $\alpha 1$ -адренорецепторів [12].

У щурів зі спонтанною гіпертензією виявляються також порушення поведінки та когнітивних функцій, їм властиві збільшена локомоторна активність, дефіцит пам'яті й уваги, надмірне реагування на стрес [5, 11, 13]. Внаслідок цього такі тварини є широко визнаною генетичною моделлю гіперактивного синдрому з дефіци-

© О.П. Луханіна, Н.О. Пількевич

том уваги, що спостерігається у дитячому віці [3]. У патогенезі нервових порушень у тварин зі спонтанною гіпертензією відіграє роль дисбаланс норадренергічної та дофамінергічної систем у мезокортикальних і мезолімбичних шляхах головного мозку. У префронтальній корі цих тварин вміст норадреналіну, що виділяється при електричній стимуляції та деполяризації, вірогідно збільшений, а дофаміну – зменшений порівняно з нормою [14]. У щурів зі спонтанною гіпертензією також виявлене недостатнє вивільнення дофаміну у прилеглому ядрі (Nucleus accumbens) [15]. Нейроанатомічні субстрати та механізми порушення поведінки у цих тварин остаточно не з'ясовані.

Прилегле ядро відноситься до вентрального стріатума і є посередником між лімбичними та моторними ділянками мозку [4]. Це ядро відіграє ключову роль у мотиваційній поведінці, у процесах навчання, в адаптації до стресу [4]. Воно отримує багато волокон від префронтальної кори, гіпокампа, мигдалеподібного комплексу, інтраламінарних ядер таламуса [6]. За нейрохімічними, функціональними властивостями та анатомічними зв'язками це ядро мозаїчне, складається з кластерподібних нейронних популяцій [6]. У ньому виявлений великий вміст таких нейротрансмітерів, як норадреналін і дофамін [19]. Є поодинокі свідчення, що $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -адренорецептори відіграють велику роль у модуляції активності прилеглого ядра та регуляції локомоторної діяльності [7, 17]. Функціональне значення β -адренорецепторів залишається недослідженим. Між тим відомо, що саме β -адренорецепторна система головного мозку зазнає патологічних та адаптивно-компенсаторних змін при стресах та неврозах [1]; захисний ефект від стресу можна досягти введенням β -блокатора [20]. Даних відносно особливостей нейронної активності прилеглого ядра у щурів зі спонтанною гіпертензією та впливу

на неї адренергічних препаратів нам у літературі знайти не вдалося.

Мета нашої роботи полягала у порівняльному дослідженні фонові імпульсної активності нейронів серцевини прилеглого ядра (Nucleus accumbens, core – NAc) та їх реакції на стимуляцію ядер мигдалеподібного комплексу, а також вивченні впливу β -адренергічного агоніста ізопроterenолу на нейронну активність NAc.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на щурах лінії Вістар (контроль) і щурах зі спонтанною гіпертензією (дослід) масою 220–300 г під уретановою анестезією (1,4 г/кг внутрішньоочеревино). У дослідних щурів перевіряли кров'яний тиск, який був більше ніж 130 мм рт.ст. [2]. У стереотаксичному приладі тваринам вводили подразнювальні ніхромові електроди в іпсилатеральні центральне (Ce) або базолатеральне (BLA) ядра мигдалеподібного комплексу на відстані 1,8 мм каудально від брегми відповідно до координат атласу [10]. Активність нейронів NAc відводили на рівні 1,2 мм рострально від брегми екстраклітинно скляними мікроелектродами з опором 8–20 МОм, заповненими 4 моль/л розчином хлористого натрію. Тривалість записів – 120 с. Посилені біоелектричні сигнали подавали на дискримінатор. Далі через аналогово-цифровий конвертор стандартизовані сигнали вводили в комп'ютер і за допомогою відповідних програм будували графіки поточної середньої частоти фонові імпульсації, перистимульні гістограми та растрові діаграми. Стимуляцію ядер мигдалеподібного комплексу здійснювали прямокутними імпульсами струму тривалістю 0,2 мс з частотою 0,8/с і силою струму, що не перевищувала 300 мкА і дорівнювала двом пороговим силам. За порогову приймали силу струму, що викликала нейронні відповіді у NAc у 50 %

випадків. Пред'являли серії з 40 стимулів.

Для дослідження дії ізопротеренолу (isoproterenol hydrochloride, "Sigma", США) використовували метод мікроіонофорезу (МІФ) катіонним струмом – 5 ммоль/л розчин; рН 5,0; 10–30 нА; протягом 20–60 с; зі струмом підпору протилежної полярності 10 нА. Статистичну достовірність відмінностей нейронної активності у дослідних і контрольних шурів визначали за програмою ANOVA, а також методом порівняння двох пропорцій (за критеріями Z та χ^2). Після закінчення експериментів на зрізах мозку проводили верифікацію локалізації кінчиків подразнювальних електродів у мигдалеподібному комплексі та місць відведення нейронної активності у NAc.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всього було зареєстровано фонову імпульс-ну активність NAc 79 нейронів у контроль-

них і 67 клітин у дослідних шурів. Частота нейронної імпульсації у обох видів тварин суттєво не відрізнялась. Її середнє значення становило $9,8 \text{ імп./с} \pm 0,8 \text{ імп./с}$ у контрольних шурів і $10,1 \text{ імп./с} \pm 1,1 \text{ імп./с}$ у шурів зі спонтанною гіпертензією. Водночас було виявлено відмінності з боку патерна фонові імпульсації нейронів NAc. А саме у дослідних шурів спостерігалася збільшена тенденція до угруповання імпульсів у високочастотні залпові розряди. На рис. 1 представлено два основні типи нейронної активності NAc: у вигляді поодиноких потенціалів дії (див. рис. 1,а) та розрядів, що складаються з 3–9 потенціалів дії і мають високу внутрішньорозрядну частоту – 70–200 Гц (див. рис. 1,в). Відповідно для першого типу нейронної активності характерні досить великі міжімпульсні інтервали (див. рис. 1,б), у другого типу ці інтервали зміщені ліворуч, у бік малих значень, внаслідок чого мода гістограм міжімпульс-

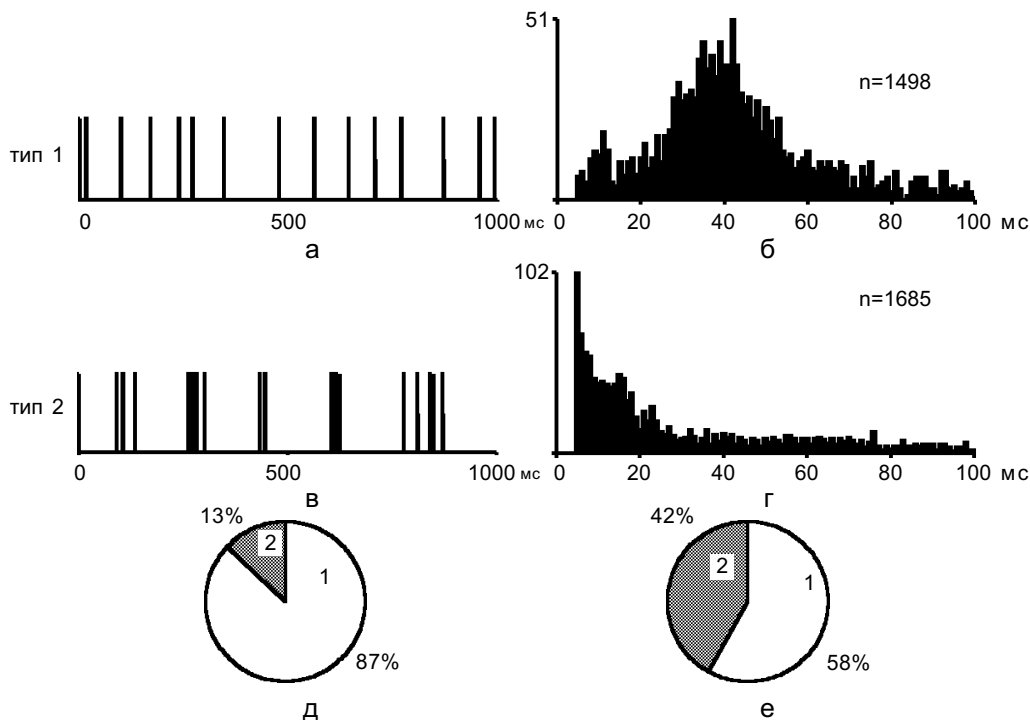


Рис. 1. Основні типи (1, 2) фонові активності нейронів серцевини прилеглого ядра та їх розподіл у шурів з нормальним тиском і зі спонтанною гіпертензією: а, в – записи імпульсної нейронної активності; б, г – гістограми міжімпульсних інтервалів першого порядку, для а та в відповідно. За віссю абсцис – час, мс; за віссю ординат – кількість імпульсів у біні, бін 1 мс; n – кількість проаналізованих імпульсів; д, е – частота виникнення типів фонові нейронної активності у шурів з нормальним тиском і у шурів з гіпертензією відповідно

них інтервалів становить 5 мс (див. рис. 1,г). У контрольних щурів превалював поодинокий тип нейронної імпульсації. Лише у 10 досліджених клітин НАс (13 %) цих тварин на окремих ділянках записів було зареєстровано залпові розряди. У щурів зі спонтанною гіпертензією кількість клітин з постійними чи періодично виникаючими залповими розрядами сягала 28 (42 %). Ця різниця виявилася статистично достовірною: $Z = 3,80$; $\chi^2 = 14,5$; ($P < 0,001$; див. рис. 1,д,е). У 7 (10 %) нейронів НАс, що були зареєстровані у дослідних тварин, залпові розряди мали ритмічний характер (3–7 Гц).

Ще одна відмінність між групами щурів полягала у схильності фоновій нейронній активності НАс у дослідних тварин до циклічних коливань секундного діапазону. Аналіз графіків поточної середньої частоти показав, що у контролі лише невелика кількість нейронів НАс на деяких відрізках

записів тривалістю 20–80 с циклічно змінювала частоту імпульсації з періодичністю десятки секунд (12–20 с) чи секунди (2–9 с) – 5 клітин (6 %) та 3 клітини (4 %) відповідно. У щурів зі спонтанною гіпертензією кількість нейронів з секундними циклічними коливаннями частоти імпульсації була достовірно більшою – 18 клітин (27 %): $Z = 3,73$; $\chi^2 = 13,8$; $P < 0,001$ (рис. 2).

При дослідженні реакцій нейронів НАс на стимуляцію ядер мигдалеподібного комплексу у дослідних щурів, на відміну від контрольних, було відмічено більш тривале збудження. У щурів з нормальним тиском найчастіше, у 67 % випадків, коротколатентні (5–10 мс) нейронні відповіді НАс склалися з одного потенціалу дії на кожний стимул (тип 1, рис. 3,а,б). У дослідних щурів превалювали, у 60 % випадків, коротколатентні відповіді, що склалися з 2–3 потенціалів дії, услід за якими часто виникали полісинаптичні реакції з латентним

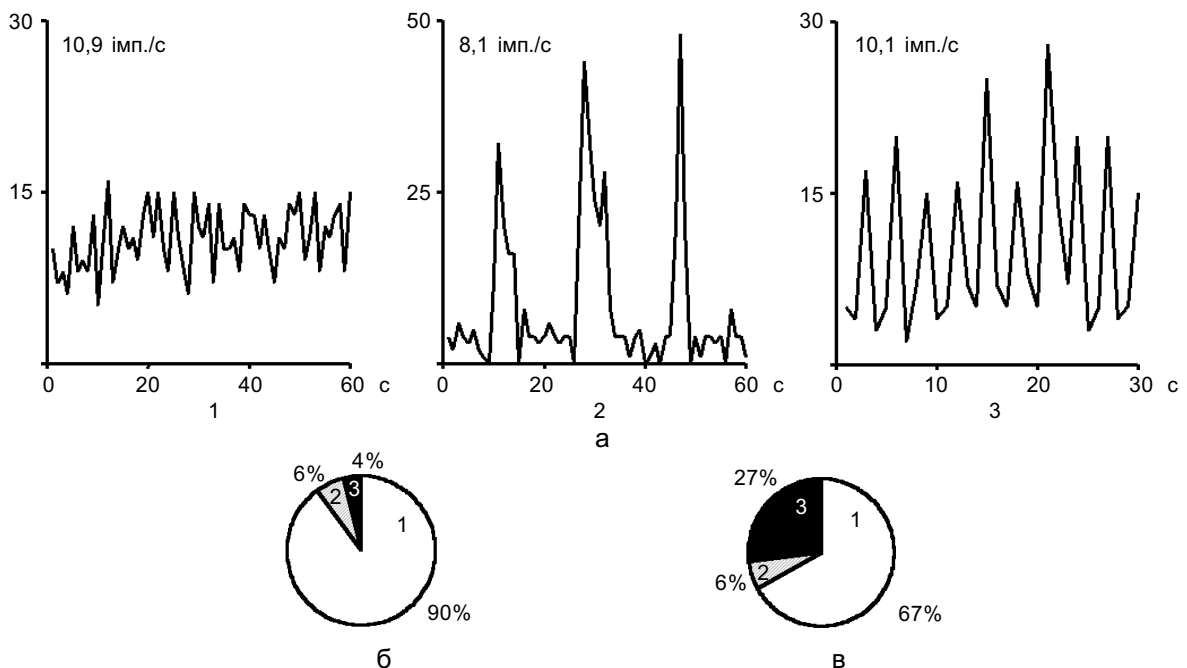


Рис. 2. Основні види графіків поточної середньої частоти фоновій імпульсації нейронів серцевини прилеглого ядра (а), що демонструють відсутність (1) або наявність циклічних коливань частоти імпульсації з періодичністю десятки секунд (2) чи секунди (3), та їх кількість у щурів з нормальним тиском (б) і щурів зі спонтанною гіпертензією (в). На а за вісю абсцис – час, с; за вісю ординат – кількість імпульсів у біні, бін 1 с. Цифрами зверху позначена середня частота фоновій активності у зареєстрованих нейронів

періодом 21–63 мс (тип 2, див. рис. 3,а,в). Указані відмінності були статистично достовірними: $Z = 2,04$; $\chi^2 = 4,1$; $P < 0,05$.

Вплив МІФ β -адренергічного агоніста ізопротеренолу на фонову нейронну активність НАс було досліджено у 29 клітин контрольних та 23 клітин дослідних щурів. У обох групах тварин спостерігалася гетерогенна дія цього препарату на частоту нейронної імпульсації НАс. Так, у контрольних тварин введення ізопротеренолу супроводжувалося дозозалежним підвищенням частоти нейронної активності у 34,5 %, гальмуванням – у 48, 3 % та без змін – у 17,2 % досліджених клітин. У дослідних тварин збудження відбувалося трохи частіше (у 39,1 %), а гальмування – рідше (у 34,8 %), але ці відмінності не були статистично достовірними. Інтенсивність

збудження та гальмування нейронної активності при МІФ ізопротеренолу у контрольних і дослідних групах також суттєво не відрізнялася.

Цікавий факт був виявлений відносно впливу ізопротеренолу на патерн фонові нейронної активності НАс. А саме у 6 (21 %) нейронів контрольних щурів, та у 5 (22 %) нейронів дослідних щурів при МІФ цього препарату ми спостерігали перехід поодинокі імпульсації до ритмічних залпових розрядів, як це видно з рис. 4. Відмічалася також поява циклічних коливань частоти нейронної імпульсації у 11 (38 %) нейронів контрольних щурів та 6 (26 %) нейронів дослідних щурів як на фоні збудження, так і при гальмуванні фонові активності (рис. 5,а,б,в). Якщо нейрон НАс у щура з гіпертензією вже мав коливання частоти з

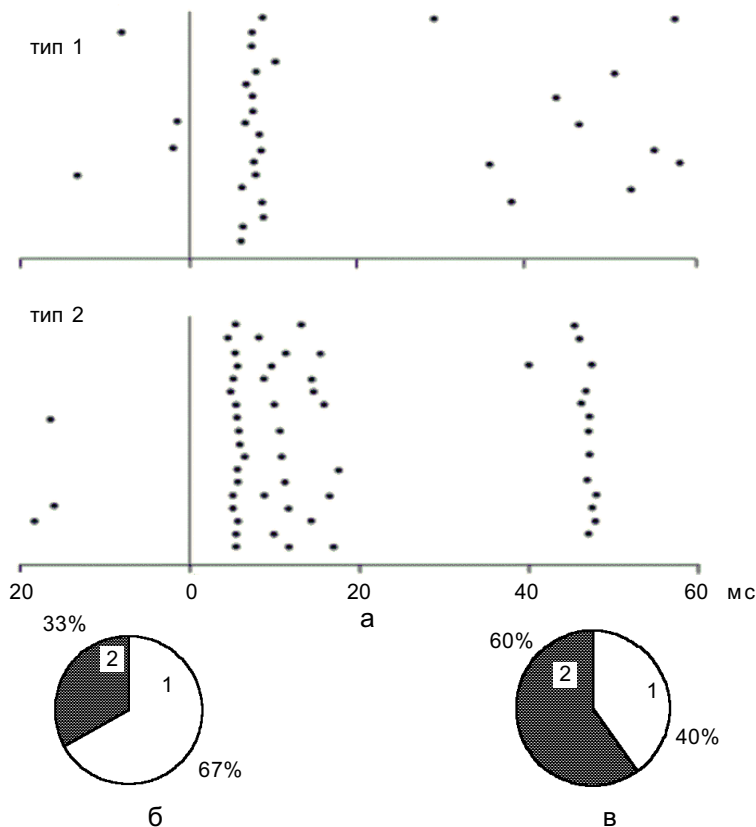


Рис. 3. Типи реакцій нейронів серцевини прилеглого ядра на стимуляцію базолатерального ядра мигдалеподібного комплексу (а, 1, 2) та частота їх виникнення у щурів з нормальним тиском (б) і щурів зі спонтанною гіпертензією (в): а – перистимульні растрові діаграми. По горизонталі – час, мс. Нуль збігається з моментом стимуляції

періодичністю десятки секунд, то відбувалося прискорення коливань, тобто заміна на секундну періодичність (див. рис. 5,г).

Таким чином, у проведеному дослідженні були виявлені достовірні відмінності між щурами лінії Вістар і щурами зі спонтанною гіпертензією відносно патерна фонові імпульсації та тривалості збудливої викликані активності нейронів NAc, яке, за сучасними уявленнями, відіграє ключову роль в мотиваційній поведінці, у процесах навчання та в адаптації до стресу [4]. У щурів зі спонтанною гіпертензією нейрони NAc виявляли достовірно ($P < 0,001$) збільшену схильність до імпульсації у вигляді залпових розрядів (42 % досліджених клітин, у щурів лінії Вістар – 13 %) і до циклічних коливань частоти фонові активності секундного діапазону (27 %, у щурів лінії Вістар – 4 %). Реакції нейронів NAc на стимуляцію BLA та Се ядер мигдале-

подібного комплексу у щурів зі спонтанною гіпертензією характеризувалися більш тривалим збудженням. Вказані факти добре узгоджуються з літературними даними відносно інших структур головного мозку. Показано, що кількість нейронів пресорної зони заднього гіпоталамуса, що мають залповий патерн фонові імпульсації, у дослідних щурів більше (38 %), ніж у контрольних (16 %) [16]. Також у щурів зі спонтанною гіпертензією виявлено більш подовжені збудливі реакції на осмотичну стимуляцію у нейронів медіальної преоптичної ділянки порівняно з контрольними щурами [18].

Слід відзначити, що за допомогою МІФ β -адренергічного агоніста ізопротеренолу у обох групах тварин вдавалося моделювати ті особливості фонові нейронної активності NAc, які притаманні щурам з гіпертензією, а саме: виникнення залпових ней-

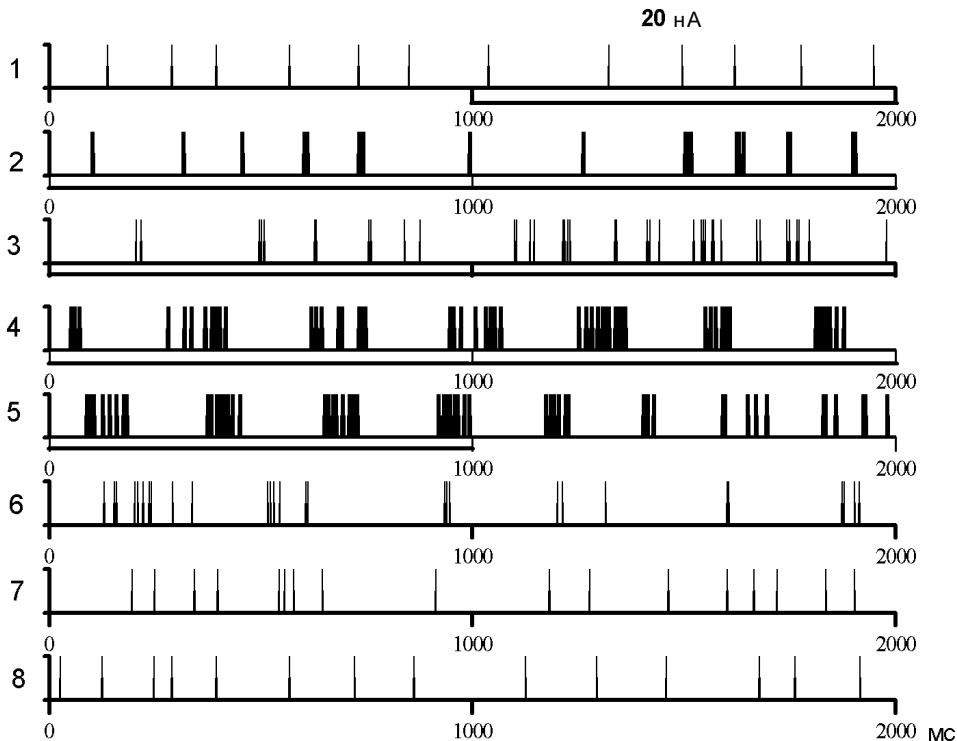


Рис. 4. Заміна поодинокі імпульсації на ритмічні залпові розряди під впливом мікроіонофоретичного введення β -адренергічного агоніста ізопротеренолу у нейрона серцевини прилеглого ядра щура з нормальним тиском. Наведено послідовні відрізки запису (1–8). По горизонталі – час, мс. Час введення ізопротеренолу при силі струму форезу 20 нА позначений товстою лінією під записами фонові активності нейрона

ронних розрядів та появу циклічних коливань частоти фонові імпульсації. Цей факт вказує на те, що активація β -адреналових рецепторів сприяє угрупованню імпульсів у високочастотні залпові розряди й формуванню ритмічних коливань нейронної активності. Отримані результати дозволяють висунути припущення про наявність підвищеної функції β -адреналової системи у щурів зі спонтанною гіпертензією. Можливо, саме з цим пов'язане надмірне реагування їх на стрес [13]. Така думка підкріплюється даними про ефективну стрес-протективну дію β -блокатора [20].

На відміну від моторної кори, де при МІФ ізопротеренолу спостерігалось переважно гальмування нейронної активності [9], у нейронів NAc відмічалися неод-

значні ефекти. Ймовірно, це пов'язане з мозаїчністю Nucleus accumbens за анатомічними зв'язками та нейрохімічними і функціональними властивостями [6].

O.P. Lukhanina, N.O. Pilkevich

DISTINCTIVE PECULIARITIES OF NEURONAL ACTIVITY IN NUCLEUS ACCUMBENS IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Spontaneously hypertensive rats (SHR) are generally considered as genetic model both for essential hypertension and attention-deficit hyperactivity syndrome. Neuro-anatomical substrates and mechanisms of neural disorders in the SHR have not been elucidated. This study aimed to determine if the background impulse activity of Nucleus accumbens, core (NAc) neurons and their reactions evoked by amigdala stimulation in the SHR differ from those of normotensive Wistar rats (WR). Besides that we investigated the influence of microiontophoretic beta-adrenergic receptors agonist iso-

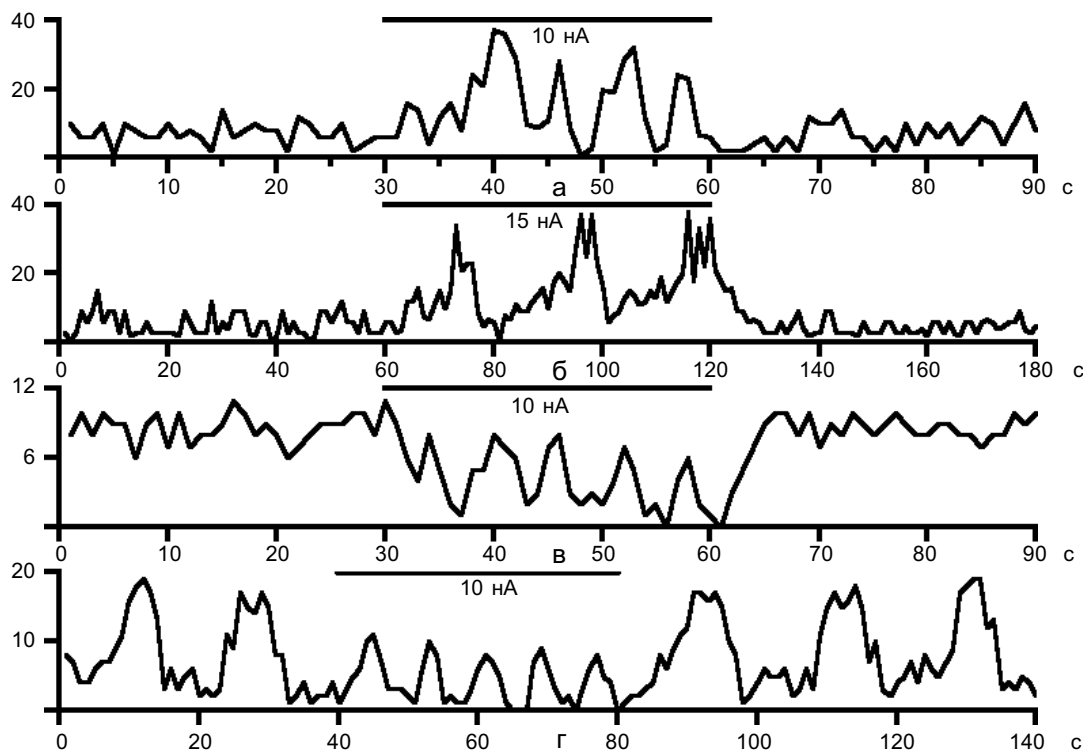


Рис. 5. Виникнення циклічних коливань фонові імпульсації у нейронів серцевини прилеглого ядра при мікроіонофоретичному введенні ізопротеренолу: а, б – поява циклічних коливань з секундним і декасекундним періодами у двох нейронів щурів з нормальним тиском на фоні збудження нейронної імпульсації; в – виникнення циклічних коливань секундного діапазону у нейрона щура з нормальним тиском на фоні гальмування імпульсації; г – заміна циклічних коливань з періодичністю десятки секунд на секундну періодичність у нейрона серцевини прилеглого ядра щура зі спонтанною гіпертензією. За віссю абсцис – час, с; за віссю ординат – частота нейронної імпульсації, імп./с. Горизонтальними лініями над графіками поточної середньої частоти фонові імпульсації позначено час введення препарату. Цифрами під лініями вказано силу струму іонофорезу

proterenol administration (5 mM solution; pH 5,0; 10–30 nA) on the NAc neuronal activity. Single unit extracellular recordings were performed under urethane anesthesia. These results showed that percentage of the NAc neurons with bursting discharge pattern of the background impulse activity is significantly ($P < 0,001$) greater in SHR (42 %) compared to WR (13 %). Also, more of the NAc neurons in the SHR (27 %) had cyclic fluctuations of the frequency of background activity with second period than in the WR (4 %). Excitatory reactions of the NAc neurons evoked by amigdala stimulation in the SHR had more long duration. Activation of beta-adrenergic receptors under isoproterenol administration allows us to reproduce a burst type of neuronal impulsation and cyclic fluctuations of the NAc background neuronal activity in both kinds of animals. Findings obtained support the possibility that in the SHR beta-adrenergic function within the NAc is enhanced compare to control.

O.O. Bogomolets Physiology Institute of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Либє М.Л., Брусованик В.И., Левшина И.П., Гуляева Н.В. Изменение состояния β -адренорецепторов головного мозга при экспериментальном неврозе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 4. – С. 356–358.
2. Сагач В.Ф., Коцюруба А.В., Базілюк О.В. та ін. Інгібітори аргіназного шляху метаболізму L-аргініну як новий клас антигіпертензивних сполук: дія карбаміду на окисний метаболізм ліпідів і судинний тонус при артеріальній гіпертензії // Фізіол. журн. – 2001. – 47, № 5. – С. 3–11.
3. Adriani W., Caprioli A., Granstrom O. et al. The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2003. – 27, № 7. – P. 639–651.
4. Fernandez-Espejo E. How does the nucleus accumbens function? // Rev. Neurol. – 2000. – 30, № 9. – P. 845–849.
5. Fujita S., Adachi K., Lee J. et al. Decreased postsynaptic dopaminergic and cholinergic functions in the ventrolateral striatum of spontaneously hypertensive rat // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – 484, № 1. – P. 75–82.
6. Groenewegen H.J., Wright C.I., Beijer A.V., Voorn P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – 877, Jan. 29. – P. 49–63.
7. Ihalainen J.A., Tanila H. In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2A-adrenoceptors in the mouse nucleus accumbens // J. Neurochem. – 2004. – 91, № 1. – P. 49–56.
8. Li D.P., Pan H.L. Plasticity of GABAergic control of hypothalamic presympathetic neurons in hypertension // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – 290, № 3. – H 1110–1119.
9. 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. Lett. – 2003. – 340, № 2. – P. 99–102.
10. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. – San Diego, London: Acad. Press, 1997.
11. Prediger R.D., Fernandes D., Takahashi R.N. Blockade of adenosine A2A receptors reverses short-term social memory impairments in spontaneously hypertensive rats // Behav. Brain Res. – 2005. – 159, № 2. – P. 197–205.
12. Reja V., Goodehild A.K., Pilowsky P.M. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR // Hypertension. – 2002. – 40, № 3. – P. 342–347.
13. Roman O., Seres J., Pometlova M., Jurcovicova J. Neuroendocrine or behavioral effects of acute or chronic emotional stress in Wistar Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats // Endocr. Regul. – 2004. – 38, № 4. – P. 151–155.
14. Russell V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat // Behav. Brain Res. – 2002. – 130, № 1–2. – P. 191–196.
15. Russell V.A. The nucleus accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2000. – 24, № 1. – P. 133–136.
16. Shonis C.A., Waldrop T.G. Augmented neuronal activity in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats // Brain Res. Bull. – 1993. – 30, № 1–2. – P. 45–52.
17. Stone E.A., Lin Y., Ahsan R., Quartermain D. Gross mapping of alpha1-adrenoceptors that regulate behavioral activation in the mouse brain // Behav. Brain Res. – 2004. – 152, № 2. – P. 167–175.
18. Tanaka J., Ushigome A., Matsuda M., Saito H. Responses of median preoptic neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus to osmotic stimulation in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats // Neurosci. Lett. – 1995. – 191, № 1–2. – P. 47–50.
19. Tong J., Hornykiewicz O., Kish S.J. Identification of a noradrenaline-rich subdivision of the human nucleus accumbens // J. Neurochem. – 2006. – 96, № 2. – P. 349–354.
20. Torda T., Murgas K., Cechova E., Kiss A., Saavedra J.M. Adrenergic regulation of [3H] ketanserin binding sites during immobilization stress in the rat frontal cortex // Brain Res. – 1990. – 527, № 2. – P. 198–203.
21. Tsuda K., Tsuda S., Masuyama Y., Goldstein M. Alterations in catecholamine release in the central nervous system of spontaneously hypertensive rats // Jap. Heart J. – 1991. – 32, № 5. – P. 701–709.
22. Yao H. Monoamine contents and norepinephrine turnover in brain stem nuclei of young and adult spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats // Fukuoka Igaku Zasshi. – 1990. – 81, № 11. – P. 370–383.

Матеріал надійшов до редакції 20.09.2006

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ