

Ж.О. Крученко

## Вплив блокування D2-рецепторів на активність нейронів префронтальної кори та умовнорефлекторну діяльність щурів лінії SHR у нормі та при стресі

*Вивчали особливості імпульсної активності нейронів префронтальної кори (ПК) щурів лінії SHR під час здійснення умовного харчового інструментального рефлексу в нормі та при стресі, викликаного гучним дзвінком. Також досліджували механізм корекції стресорного стану блокуванням D2-рецепторів сульпіридом. У відповідь на умовний подразник, який викликав пошукові рухи кінцівкою у годівниці, в реакціях нейронів ПК спостерігався двофазний тип активності: збудження на умовне клацання та гальмування, яке випереджало та супроводжувало умовнорефлекторний рух. Показано взаємозв'язок між емоційним станом тварини та активністю нейронів, який проявлявся у припиненні генерації імпульсних розрядів під час гострого стресу. Блокатор D2-рецепторів сульпірид відновлював порушену стресом умовнорефлекторну діяльність, підвищував харчову мотивацію, фонову активність нейронів і підсилював її гальмування, пов'язане з умовнорефлекторним рухом. Ключові слова: нейронна активність, префронтальна кора, умовний рефлекс, дофамінові рецептори, сульпірид, щури.*

### ВСТУП

Нині приділяється велика увага особливостям передачі дофаміну (ДА) в мезолімбичній і мезокортикальній системах мозку насамперед у зв'язку зі значною кількістю психопатологій, пов'язаних з порушенням обміну та вивільненням ДА в цих системах. Залежно від того, знижений чи підвищений вміст у них ДА, можна говорити про групи таких патологій. Так, якщо він низький, то виникає гіперактивний синдром із серйозним порушенням уваги [1, 20, 25], хронічний стрес і депресії [13, 21]. У всіх цих випадках поведінка організується таким чином, щоб компенсувати або ліквідувати нестачу ДА, який, як вважають, є хімічним еквівалентом позитивної емоції або задоволення [4, 11, 12]. Незначний гострий стрес має сприятливий пристосувальний вплив на організм.

© Ж.О. Крученко

Він супроводжується підвищеним викидом ДА в мезолімбичній ділянці мозку як компенсаторне явище, котре підвищує тонус емоційно-позитивної системи у нових умовах [14, 16, 18]. Однак хронічна дія стресу призводить до зниження базового вмісту ДА [5, 27]. Внаслідок цього виникає емоційно-негативний (депресивний) стан з відповідним комплексом когнітивних, перцептивних і рухових розладів.

На противагу цим психопатіям, які є наслідком нестачі ДА в мезолімбичній системі мозку, психопатії „шизоїдного” типу (шизофренія) супроводжуються надлишком ДА в Nucleus accumbens і префронтальній корі (ПК). Для шизофренії характерним є порушення механізмів уваги, які вважаються ядром цієї патології [9, 10, 23, 24].

Таким чином, розвиток тяжких психічних розладів – шизофренії, депресивних

станів, хвороби Паркінсона пов'язують з порушенням обміну та рецепторної дії ДА. Інтерес до механізмів біологічних ефектів ДА в ЦНС був значною мірою стимульований встановленням кореляції між антипсихотичною активністю нейролептиків і їх здатністю до взаємодії з ДА-рецепторами головного мозку. Згідно з сучасними уявленнями, в основі цього механізму лежить антагонізм нейролептиків відносно D<sub>2</sub>-рецепторів. У зв'язку з широким розповсюдженням ДА-рецепторів у різних структурах ЦНС їх блокада фармакологічними засобами, які відносяться до класу антипсихотичних препаратів, супроводжується різноманітними поведінковими, неврологічними та вегетативними реакціями. Із літературних джерел [5, 8, 29] відомо, що крім таких структур головного мозку, як гіпоталамус і мигдалеподібний комплекс, кора головного мозку і особливо її передні відділи, залучені в реакції організму, зумовлені страхом, у контроль стрес-індукованої активації моноамінергічних систем, в інтеграцію поведінкових і ендокринних відповідей при стресі. Основною властивістю нейролептиків, які об'єднані в одну групу речовин і виявляють ефективність при лікуванні психозів, є здатність знижувати ДА-передачу в деяких структурах головного мозку [22]. У медичній практиці застосовують блокатор D<sub>2</sub>-рецепторів сульпірид, який усуває почуття тривоги.

Мета нашої роботи – вивчити вплив блокування D<sub>2</sub>-рецепторів на умовнорефлекторну діяльність, поведінку в міжстимульний період, нейронну активність префронтальної кори у щурів у нормі та при стресі.

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на 10 щурах лінії SHR, яка вважається моделлю дефіциту уваги, що пов'язане з гіперактивністю [25]. Вивчали

динаміку умовнорефлекторної діяльності та загальноповедінкових рухових реакцій в експериментальній камері при виробленні та відтворенні умовного харчового рефлексу „рукості”: у відповідь на клацання (звуковий стимул 4 мс, 60 дБ) здійснювати підкріплювані їжею пошукові рухи кінцівкою у годівничці.

Умовний рефлекс оцінювали за відсотком здійснення пошукових рухів у відповідь на умовний подразник. Одночасно у міжстимульний період реєстрували загально рухові та поведінкові реакції: дослідницьку та локомоторну активність, наявність стійок, завмирання та грумінг, міжсигнальні рухи кінцівкою у годівничці, обнюхування годівнички без пошукових рухів. Стрес викликали гучним дзвінком і оцінювали за тривалістю завмирання, за відсотком проявлення умовного рефлексу до та після цієї процедури, за особливостями окремих показників загально рухових реакцій. Дзвінок подавали через 2 с після умовного подразника, і діяв він протягом 5 с. Як блокатор D<sub>2</sub>-рецепторів використовували сульпірид (5, 10 мг/кг, внутрішньоочередово). Схема досліду була така: перевіряли стан умовного рефлексу та загально рухової активності, подаючи послідовно 10 сполучень умовного і безумовного сигналів, 5 пред'явлень цієї комбінації в поєднанні із дзвінком і ще 10 без дзвінка. Після цього тварині вводили сульпірид і через 30 хв повторювали попередню схему експерименту.

Активність нейронів ПК вивчали в хронічному експерименті за допомогою вживлених мікроелектродів відповідно до координатів атласу мозку щура [17]: Bг+3,0; L=1,0; h=4,2 з попередньо виробленим у щурів харчодобувним умовним рефлексом. В одному експерименті послідовно реєстрували реакції окремих нейронів, які знаходилися під різними електродами. Відомості про імпульсну активність нейрона, момент пред'явлення звукового стимулу та

початку умовнорефлекторного руху вводили в комп'ютер. Попередній аналіз фонові та викликані імпульсної активності проводили за допомогою спеціальних програм наших співробітників (Ю.С.Батлук, А.І.Потягайло). Статистичну обробку результатів (середні значення та відхилення від середніх) проведено з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми Origin 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів лінії SHR виявлено невисоку та нестабільну умовнорефлекторну діяльність (45–70 %). Гучний дзвінок, який подавався через 2 с після умовного сигналу, різко пригнічував умовнорефлекторну діяльність та загальнорухову активність. У перші 3–5 хв тварини впадали в стан повної нерухомості, з якого виходили поступово. Умовний рефлекс зникав, а після відміни дзвінка – відновлювався, але на значно нижчому рівні. Такі зміни, викликані стресом, спостерігались у всіх дослідних щурів, незалежно від вихідного рівня умовного рефлексу. Загальнорухова активність у міжстимульний період теж зазнавала певної

реорганізації: збільшився порівняно з нормою час завмирання, пригнічувалася локомоторна активність, зникали міжсигнальні рухи у годівничці та зменшувалася кількість стійок (рис. 1).

Показано, що характер активності нейронів ПК щурів пов'язаний як із загальноруховою активністю тварин, так із умовнорефлекторними рухами у годівничці. Відомо, що щури багато часу приділяють стереотипним рухам: грумінгу (умиванню, вилизуванню), стійкам, чуханню. Під час стійок фонові активність нейронів підвищувалася (рис. 2,а,б), на умовний сигнал, реакція нейрона залишалася. У період грумінгу нейрони ПК генерували розряди високої частоти, можливо, внаслідок того, що в цей час подразнюються широкі високочутливі рецепторні поля, розміщені на мордочці та вібрисах. Водночас щури здебільшого не реагували на умовний сигнал, а коли тварина призупиняла грумінг, імпульсна активність нейрона знижувалася (див. рис. 2,а,б). У спокійному стані щура нейрони ПК генерували низьку фонову активність (2–3 імп/с), а на умовний сигнал відповідали значним коротколатентним імпульсним розрядом (див. рис. 2,а,б).

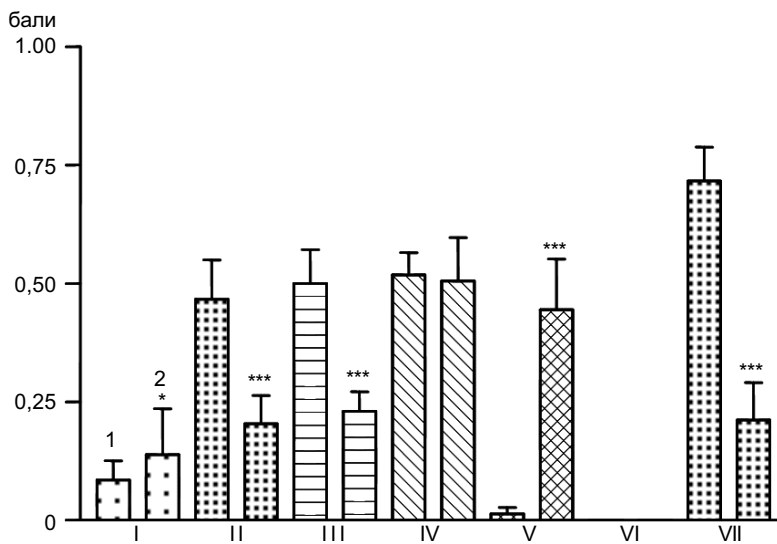


Рис. 1. Вплив стресу на загальнорухову активність у міжстимульний період до (1) та після (2) дзвінка: I – дослідницька активність, II – рухова активність, III – стійки, IV – чухання, V – завмирання, VI – рухи у годівничці, VII – обнюхування годівнички

При здійсненні умовного рефлексу (рухи у годівничці) відмічено коротколатентне збудження на умовне клацання та гальмування, пов'язане з пошуковими рухами у годівничці. Реакції нейронів під час умовнорефлекторних рухів були різними: гальмівно-збуджувальні після початку руху, гальмівні, які випереджали рух і продовжувалися впродовж нього, збуджувальні після його початку. Можливо, вихідний стан тварини, загальна рухова активність, увага мали вплив на характер відповіді нейронів ПК. Слід зазначити, що інтенсивні пошукові умовнорефлекторні рухи (рис. 3), в основному, гальмували імпульсну активність нейронів, в той час як локомоторна рухова активність і рухи під час грумінгу, стійок і чухання в міжстимульний період посилювали частоту розрядів. Якщо умовний подразник не був ефективним, то гальмівна фаза не спостерігалася (див. рис. 2), де підсумовано реалізації, в яких клацання не викликало пошукових рухів у годівничці. Такий характер умовнорефлекторної реакції не випадковий, оскільки спостерігається в хронічному експерименті при реєстрації одного і того самого нейрона впродовж 1–2

міс на умовний подразник, умовнорефлекторні рухи та загально рухову активність в експериментальній камері (див. рис. 3). Дослідники, які вивчали умовнорефлекторні реакції нейронів моторної кори, відмічали збудливу реакцію, яка випереджала та супроводжувала постановку кінцівки на опору [2]. Тобто наші результати свідчать про реципрокні відносини між реакціями нейронів префронтальної та моторної кори.

Нами було запропоновано та використано поведінкову модель стресового стану щурів зіткненням процесів збудження, викликаного умовним подразником (харчова мотивація) та гальмування її наступним гучним дзвінком. Хронічне застосування такої комбінації – умовного клацання та дзвінка – викликало невротичний стан тварини, що проявилось бурхливим чуханням і посиленням стереотипних рухів. У всіх випадках така комбінація гальмувала фонову та викликану клацанням імпульсацію нейронів до повного припинення генерації імпульсних розрядів, (рис. 4,а), що супроводжувалося гальмуванням не тільки умовнорефлекторної діяльності, але й загально рухової активності. Тварини впадали на

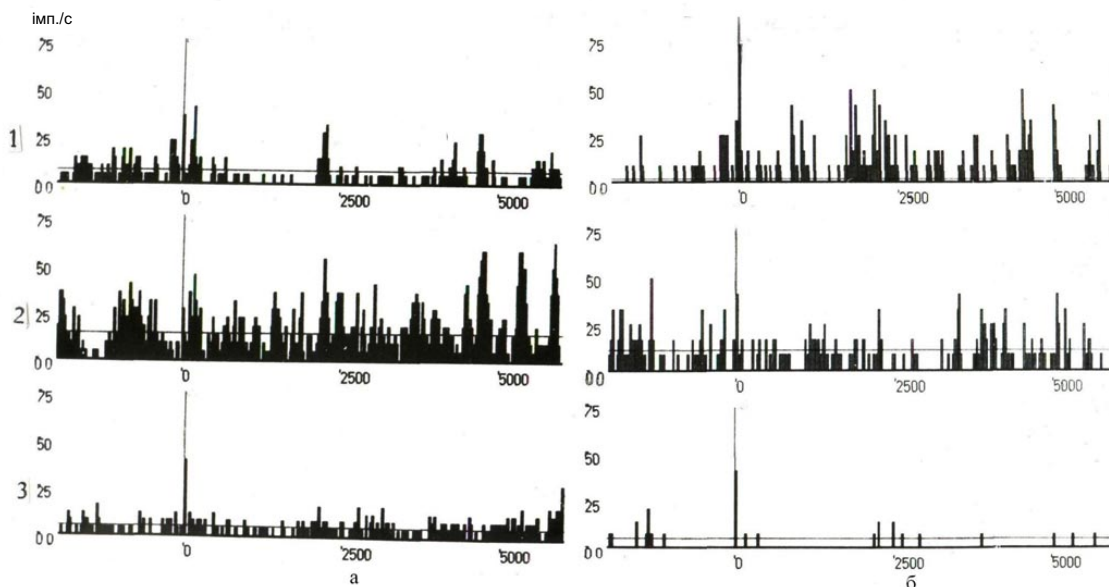


Рис. 2. Фонова та викликана умовним сигналом активність нейрона різних щурів (а, б): 1 – під час стійок, 2 – під час грумінгу, 3 – у спокійному стані. Вертикальна лінія – відмітка умовного сигналу

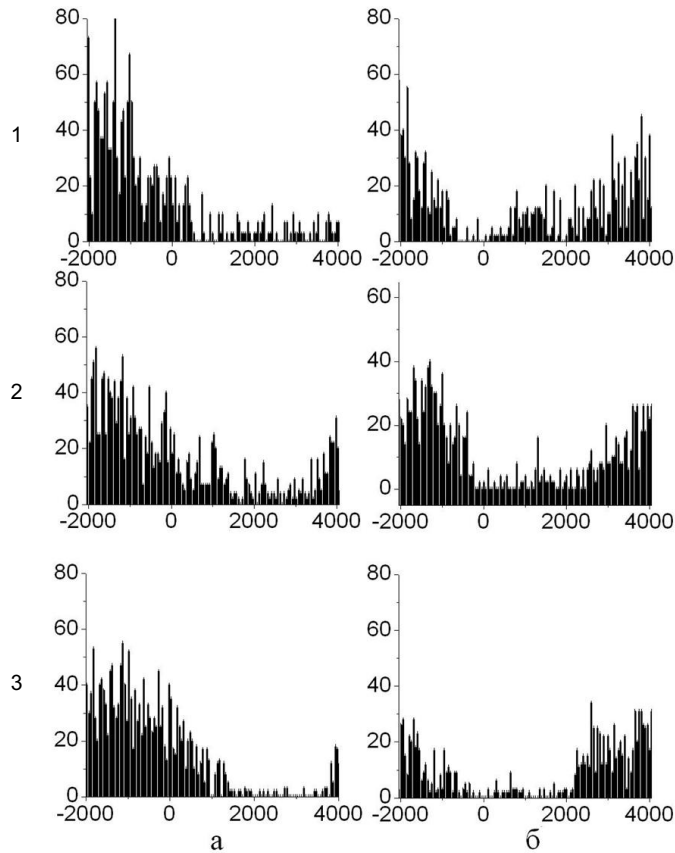


Рис. 3. Характер імпульсної активності одного і того самого нейрона на умовний сигнал та умовнорефлекторні рухи в хронічному експерименті: 1 – контроль, 2 – через 2 тиж, 3 – через 1 міс; а – гістограми, побудовані від моменту подання умовного сигналу (нульова точка), б – від моменту першого умовнорефлекторного руху (нульова точка)

певний час (від 3 до 10 хв) у шоківий стан („завмирання”). На рис. 4 показано частоту імпульсної активності нейронів ПК у відповідь на дію умовного подразника, зниження

її, пов’язане з умовнорефлекторними рухами та гальмування і гучним дзвінком.

Після введення 5 мг/кг сульпіриду значно посилюється інтерес тварини до

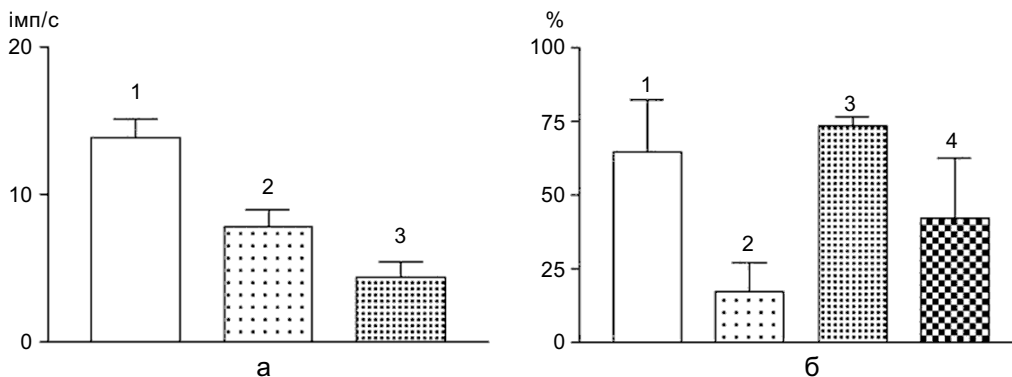


Рис. 4. Вплив стресу на імпульсну активність нейронів префронтальної кори мозку щурів та умовний рефлекс і корекція його сульпіридом (10 мг/кг): а – частота імпульсної активності на умовний подразник (1), на умовнорефлекторні рухи у годівничці (2), викликана дзвінком (3); б – відсоток умовного рефлексу на умовний подразник (1), на дзвінок (2) до впливу сульпіриду та після нього (3,4 відповідно)

годівнички, тобто підвищилася харчова мотивація. Гучний дзвінок хоч і викликав гальмування рухової та нейронної реакції, але час відновлення рефлексу після серії дзвінків істотно скорочувався. Доза сульпіриду в 10 мг/кг зумовила ще більше підвищення активності тварини, пов'язане з умовним сигналом. Так, у контролі умовний рефлекс становив 60 %, який після застосування дзвінка знизився до 12 %. Ін'єкція сульпіриду підвищила умовний рефлекс до 70 %, а дзвінок знизив його до 46 %, тобто гальмівна дія дзвінка виявилася

значно слабшою, ніж у контролі (див. рис.4,б), що може бути пов'язано з підвищенням фонові активності нейронів ПК. При цьому збільшилася кількість міжсигнальних рухів до годівнички, скоротився латентний період рухової реакції на умовний подразник, підвищилася фонові активність нейронів і поглибилося гальмування імпульсної активності, викликане умовнорефлекторним рухом. На рис. 5 наведено гістограми активності одного нейрона ПК, зареєстрованого під час умовнорефлекторної діяльності до та після

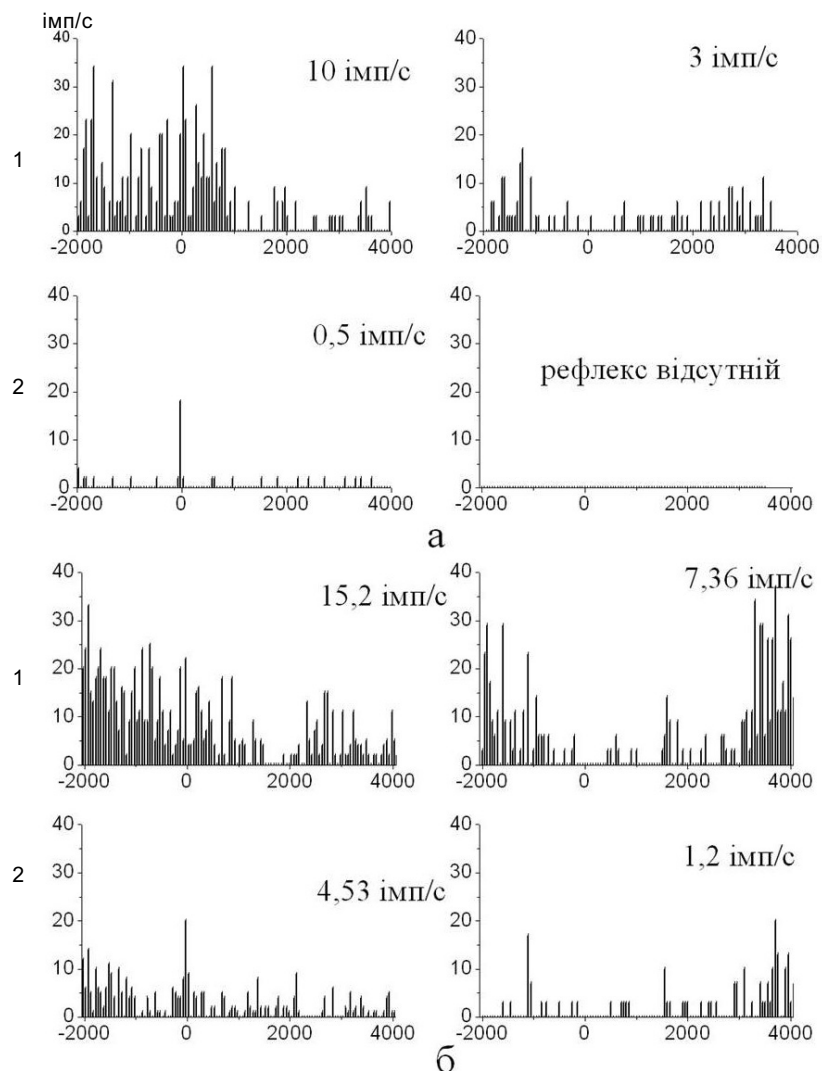


Рис. 5. Вплив сульпіриду на фонову та викликану умовним подразником активність нейрона префронтальної кори мозку щура: а – імпульсна активність нейрона в контролі, б – після введення сульпіриду (10 мг/кг); 1 – у нормі, 2 – після дзвінка: I – від моменту подання умовного сигналу, II – від моменту першого умовнорефлекторного руху

ін'єкції 10 мг/кг сульпіриду. В контролі фонові активність нейрона становила 10 імпульсів/с (рис. 5,а), під час умовнорефлекторних рухів знизилася до 3 імпульсів/с. Гучний дзвінок викликав гальмування імпульсної активності до 0,5 імпульсів/с, яке збігалось із станом „завмирання” тварини і комп'ютерна програма не має даних для побудови гістограм від умовнорефлекторного руху (див. рис. 5,а). Після введення сульпіриду фонові активність підвищилася до 15,2 імпульсів/с. Умовнорефлекторні рухи викликають пригнічення активності нейрона, яке їх випереджає, гальмуючи імпульсацію впродовж рухів кінцівкою у годівничці (див. рис. 5,б). Гучний дзвінок після введення сульпіриду хоч і знизив частоту імпульсних розрядів порівняно з контролем, але не загальмував повністю роботу нейрона (0,5 імпульсів/с – в контролі і 4,53 імпульсів/с – на фоні сульпіриду). Одним із головних принципів, які мають безпосереднє відношення до формування процесу навчання, є підкріплення. Більшість фактів свідчить про те, що саме дофамінергічна система мозку безпосередньо пов'язана з механізмами підкріплення. В цей період роль медіатора, що організує та контролює процес підкріплення, відіграє ДА, а особливості його передачі – вентральна тегментальна кора, Nucleus accumbens, фронтальна кора – займають центральне місце в організації та контролі цього процесу [3, 4, 6, 15, 19, 28]. Виявлене нами підвищення уваги та харчової мотивації, зниження почуття страху, зумовленого блокуванням D2-рецепторів, говорить про важливу роль дофамінергічної системи мозку у механізмах підкріплення, одним із яких можуть бути процеси, що відбуваються у ПК.

## ВИСНОВКИ

1. Запропоновано поведінкову модель стресового стану щурів за допомогою провокування внутрішнього конфлікту мотивацій (харчової та захисної), яка дає змогу в

одному експерименті одночасно реєструвати мотиваційні і когнітивні показники. Ця модель може бути використана при вивченні ефектів різних фармакологічних препаратів.

2. Виявлено взаємозв'язок емоційного стану щурів лінії SHR та імпульсної активності нейронів ПК: під час гострого стресу її нейрони припиняють генерувати імпульсні розряди.

3. Шоковий стан блокує пам'ятний слід, пригнічуючи позитивну мотивацію і, як наслідок, – умовний рефлекс, що може бути пов'язано з блокуванням імпульсних розрядів у ПК.

4. Введення блокатора D2-рецепторів сульпіриду в дозах 5 і 10 мг/кг зменшує страх щурів, відновлює порушену стресом умовнорефлекторну діяльність, підвищує харчову мотивацію, тобто сприяє швидшому виходу тварини зі стану гострого стресу.

*Робота виконана за підтримки гранту „Молекулярні основи функціонування геному” НАН України (2007).*

**Ж.А. Крученко**

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА D2-РЕЦЕПТОРОВ НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ И УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КРЫС ЛИНИИ SHR В НОРМЕ И ПРИ СТРЕССЕ

Изучали особенности импульсной активности нейронов префронтальной коры (ПК) крыс линии SHR во время осуществления условного пищевого инструментального рефлекса в норме и при стрессе, вызванном громким звуковым раздражением, а также механизм коррекции стрессорного состояния блокированием D2-рецепторов сульпиридом. В реакциях нейронов (ПК) в ответ на условный сигнал, вызывающий поисковые движения конечности, отмечен двуфазный тип активности: возбуждение на условный щелчок и торможение, предшествующее и сопровождающее условнорефлекторное движение. Показана взаимосвязь эмоционального состояния животного и активности нейронов, которая проявляется прекращением генерации импульсных разрядов во время острого стресса. Блокатор D2-рецепторов сульпирид возобновлял нарушенную стрессом условнорефлектор-

ную деятельность, повышая пищевую мотивацию, фоновую активность нейронов и усиливал торможение, связанное с условнорефлекторным движением.

Ключевые слова: нейронная активность, префронтальная кора, условный рефлекс, дофаминовые рецепторы, сульпирид, крысы.

**Zh.A.Kruchenko**

**THE EFFECT OF D2-RECEPTORS BLOCKADE ON THE NORMAL AND STRESS-INDUCED ACTIVITY OF SHR RATS PREFRONTAL CORTEX NEURONS**

The impulse activity of prefrontal cortex neurons of hypertensive (SHR line) rats during realization of the food instrumental conditioned reflex in the control and under the stress induced by strong sound irritation as well as the mechanisms of the stress correction by D2-receptors blockade with sulpyride were studied. A biphasic-type of prefrontal cortex neuronal activity in response to the prearranged signal which caused limb searching motion is revealed. This activity consisted of excitation in response to prearranged flick and inhibition which preceded and accompanied reflex motion. Cessation of impulse discharge generation under acute stress testifies the correlation between the animal emotional state and neuronal activity. D2-receptors antagonist sulpyride is shown to resume stress-injured activity by increasing food motivation and neuronal background activity and by strengthening inhibition concerned with conditioned reflex motion.

Key words: impulse activity, prefrontal cortex, conditioned reflex, D-2 receptors, sulpyride, rats.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy Sciences of Ukraine, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Симонов П.В. Эволюционный мозг. – М.: Наука, 1981. – 216 с.
2. Сторожук В.М. Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного. – К.: Наук. думка, 2008. – 112 с.
3. Berrigze K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience // *Brain Res. Rew.* – 1998. – **28**, №3. – P.309–319.
4. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M. et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors // *J. Psychoactive Drugs.* – 2000. – **32**. – P. 1–112.
5. Brozowski T., Konturek S.J., Majka J. et al. Epidermal growth factor, polyamines and prostaglandins in healing of stress-induced gastric lesions in rats // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – **38**. – P. 276–283.

6. Dichiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction // *Behav. Brain Res.* – 2002. – **137**, №1–2. – P. 75–114.
7. Gerrits M.A., Petromili P., Westenberg H.G.M. et al. Decrease in basal dopamine levels in the nucleus accumbens shell during daily drugseeking behaviour in rats // *Brain Res.* 2002. – **92** – P. 141–150.
8. Gresch P.J., Sved A.F., Zigmond M.J. et al. Local application of desipramine increases basal and stress-induced dopamine efflux in medial prefrontal cortex // *Soc. Neurosci. Abstr.* – 1993. – **19**. – P. 1828–1834.
9. Hemsley D.R. A cognitive model for schizophrenia // *Behav. Brain Sci.* – 1991. – **14**. – P 1–20.
10. Joseph M.H., Datla K., Joung A.M. The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by in vivo dialysis: the kick, the craving or the cognition? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2003. – **27**, № 6. – 527–541.
11. Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // *Science.* – 1997. – **278**. – № 5335. – P. 52–58.
12. Koob G.F., Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis // *Neuropsychopharmacology.* – 2001. – **24**, №2. – P. 97–129.
13. Langen A., Nakash R., Overstrut D.H., Jadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens // *J. Psychopharmacology.* – 2001. – **155**, № 4. – P. 434–439.
14. Meany M.Y., Brake W., Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? // *J. Psychoneuroendocrinol.* – 2002. – **27**, №1–2. – P. 135–141.
15. Mingote S., De Bruin J. P., Feenstra M.G. Noradrenaline and dopamine efflux in the prefrontal cortex in relation to appetitive classical conditioning // *J. Neurosci.* – 2004. – **24**, №10. – P. 2475–2480.
16. Orsini C., Ventura R., Lucchese F. et al. Predictable stress promotes place preference and low mesoaccumbens dopamine response // *J. Physiol. Behav.* – 2002. – **75**, № 1–2. – P. 135–141.
17. Paxinos Y., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates.* – San Diego, 1998.
18. Pezze M.A., Heidbreder C.A., Feldon J., Murphy C.A. Selective responding of nucleus accumbens core and shell dopamine to aversively conditioned contextual and discrete stimuli // *J. Neurosci.* – 2001. – **108**, №1. – P. 91–102.
19. Robbins T.W. The neuropsychological basis of addictive behaviour // *Brain. Res.* – 2001. – **36**. – № 2–3. – P. 129–138.
20. Russel V. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hypoactivity disorder the spontaneously hypertensive rat // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2003. – **27**, №7. – P. 671–682.



21. Schmidt K., Nolte-Zenker B., Patzer J. et al. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia and opiate and alcohol dependence // J.Pharmacopsychiatry. – 2001. – **34**, №2. – P. 66–72.
22. Tanda C., Cabroni E., Frau R. et al. Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? // Psychopharmacology (Berl). – 1994. – **115**. – P. 285–288.
23. Trith C.D. Consciousness, information processing and schizophrenia // Brit. J. Psychiatry. – 1979. – 134. – P. 225–235.
24. Venables P.H. Cerebral mechanisms autonomic responsiveness and attention in schizophrenia // Nerv. Simp. Motiv. – 1984. – **31**. – P. 47–91.
25. Viggiano D., Vallone D., Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and AD/HD: evidence from animals and modeling // Natural. Plast. – 2004. – **11**, №2. – P. 97–114.
26. Weiner Y. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment // Y. Hsychopharmacol. – 2003, **169**, №3–4. – P. 257–297.
27. Weiss F., Markou A., Lorang M.T., Koob G.F. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration // Brain Res. – 1992. – **593**. – P. 314–318.
28. Wise R.A. Drive, incentive, and reinforcement: the antecedents and consequences of motivation // Nebr. Symp. Motiv. – 2004. – **50**. – P. 159–1955.
29. Zahrt J., Taylor J.R., Mathew R.G. et al. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance // J. Neurosci. – 1997. – **17**. – P. 8528–8535.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: kruzhan@ mail.ru*

*Матеріал надійшов до редакції 30.12.2008*