

Т. Ш. ЛАБАХУА<sup>1</sup>, Т. К. ДЖАНАШИЯ<sup>1</sup>, Г. И. ГЕДЕВАНИШВИЛИ<sup>1</sup>,  
Е. В. АБЗИАНИДЗЕ<sup>2</sup>, Т. Т. ТКЕМАЛАДЗЕ<sup>2</sup>

## МОДУЛЯЦИЯ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ КОШКИ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ, ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА, ГОЛУБОГО ПЯТНА И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ

Поступила 02.03.09

Исследовано влияние электрической стимуляции центрального серого вещества (ЦСВ), голубого пятна (ГП) и чёрной субстанции (ЧС) головного мозга кошек на постсинаптические процессы, вызываемые в нейронах соматосенсорной коры, которые активировались ноцицептивными влияниями. Внутриклеточные отведения были получены от 19 клеток, активируемых исключительно вследствие стимуляции ноцицепторов (интенсивное раздражение пульпы зуба), и 26 клеток, активируемых как ноцицептивными, так и неноцицептивными (пороговое раздражение подглазничного нерва и вентропостеромедиального ядра – ВПМЯ – таламуса) влияниями (ноцицептивных и конвергентных нейронов соответственно). В нейронах обеих групп и стимуляция ноцицептивных афферентов, и раздражение ВПМЯ таламуса вызывали реакции в виде комплексов ВПСР–пик–ТПСП (длительность ТПСР 200–300 мс). Электрическое раздражение ЦСВ, которое само по себе могло вызывать активацию исследованных кортикальных нейронов, приводило к длительному подавлению синаптических реакций, возникающих вследствие возбуждения ноцицепторов; максимум торможения отмечался при тест-интервалах 600–800 мс. Наблюдался определенный параллелизм между кондиционирующими влияниями раздражения ЦСВ и эффектами системного введения морфина. Изолированные раздражения ГП и ЧС короткими высокочастотными сериями стимулов вызывали в части исследованных кортикальных нейронов первичные реакции в виде сложных ВПСР, тогда как в других клетках возникали ТПСР значительной амплитуды длительностью до 120 мс. Независимо от вида первичного ответа кондиционирующие раздражения ГП и ЧС приводили к длительному (несколько секунд) подавлению синаптических реакций, вызываемых в кортикальных нейронах раздражением ноцицептивных входов. Обсуждаются механизмы модулирующих влияний, которые поступают от опиоид-, норадрен- и дофаминергических систем головного мозга к нейронам соматосенсорной коры, активируемым при возбуждении высокопороговых (ноцицептивных) афферентных входов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** соматосенсорная кора, ноцицепция, модуляция постсинаптических реакций, голубое пятно, черная субстанция, центральное серое вещество.

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси (Грузия).

<sup>2</sup> Тбилисский государственный медицинский университет (Грузия).

Эл. почта: labakhuat@mail.ru (Т. Ш. Лабахуа);  
gedevang@mail.ru (Г. И. Гедеванишвили);  
eabzianidze@tsmu.edu (Е. В. Абзианидзе);  
tikatkem@yahoo.com (Т. Т. Ткемаладзе).

## ВВЕДЕНИЕ

Основные синаптические входы к определенной части нейронов соматосенсорной коры образованы восходящими ноцицептивными путями. При этом некоторые нейроны данной неокортикальной популяции активируются ноцицептивными влияниями в достаточной степени селективно, тогда как другие клетки указанной популяции возбуждаются при стимуляции как высокопороговых (ноцицептивных), так и низкопороговых (неноцицептивных) соматических афферентов. Подобные нейронные группировки образуют “верхний этаж” ноцицептивной сенсорной системы и, согласно распространенной классификации, могут рассматриваться как кортикальный отдел ноцицептивного анализатора. Сведения о морфологических, электрофизиологических и нейрохимических характеристиках подобных кортикальных нейронов относительно ограничены [1, 2].

Активность кортикальных нейронов, имеющих отношение к ноцицептивной системе, как и активность нейронов других церебральных структур, подвержена модулирующим воздействиям, поступающим от ряда центров головного мозга. Показано, что электрическое раздражение центрального серого вещества (ЦСВ) существенно модифицирует реакции, вызываемые ноцицептивной стимуляцией в нейронах спинного и продолговатого мозга [3] и таламических нейронах [4]. Такая стимуляция заметно влияет и на массовую электрическую активность, имеющую в основном неокортикальный генез – вызванные потенциалы (ВП). В то же время влияния стимуляции ЦСВ на синаптические процессы в отдельных нейронах коры больших полушарий, относящихся, согласно характеристикам своих синаптических входов, к системе ноцицепции, пока остаются малоизученными.

Введение в ЦНС микродоз опиоидных алкалоидов и опиоидных пептидов обуславливает индукцию ярко выраженных анальгетических эффектов [5]. Подобные экспериментальные наблюдения являются свидетельством того, что ЦСВ имеет особое отношение к антиноцицептивной системе головного мозга, функции которой реализуются с участием опиоидных рецепторов. Распределение таких рецепторов в подкорковых образованиях головного мозга изучено весьма подробно, однако информация о влияниях опиоидергических церебральных систем на различные нейронные популяции коры больших полушарий пока остается фрагментарной [2].

Важными стволовыми системами, оказывающими модулирующие влияния на активность практически всех отделов коры больших полушарий, являются также норадренергическая и дофаминергическая (НА- и ДА-эргическая соответственно) церебральные системы. Центральной структурой НА-эргической системы головного мозга является голубое пятно (ГП), а аналогичной структурой ДА-эргической системы – черная субстанция (ЧС). Модулирующее влияние активации нейронных систем ГП и ЧС на активность нейронов различных функциональных подразделений коры вызывает значительный интерес [6–9]. Однако при этом в исследованиях влияний ГП и ЧС на нейроны соматосенсорной коры основное внимание было уделено реакциям, вызываемым в кортикальных клетках активацией относительно низкопороговых афферентов. Сведения же о НА- и ДА-эргической модуляции кортикальной активности, связанной с поступлением ноцицептивных синаптических влияний, пока носят фрагментарный характер. Вопрос же о характере конвергенции влияний этих систем на «ноцицептивных» неокортикальных нейронах оставался открытым. Кроме того, количество экспериментального материала, полученного в наших предыдущих исследованиях, было не очень значительным. Это в значительной степени обуславливалось необходимостью обеспечить весьма длительные отведения от отдельных кортикальных нейронов, что приводило к исключению значительного количества недостаточно качественных регистраций из анализируемого материала.

С учетом изложенного выше в настоящей работе мы продолжили исследования данного направления и тестировали модулирующие воздействия, которые вызывались стимуляцией ЦСВ, ГП и ЧС, на постсинаптические реакции нейронов соматосенсорной коры кошки, получавших возбуждающие синаптические влияния от ноцицептивных афферентов.

## МЕТОДИКА

Исследования были проведены на 19 кошках в условиях острого эксперимента. Опыты выполнялись в соответствии с требованиями Международной ассоциации по изучению боли. Оперативные процедуры (трахеостомия, катетеризация бедренной вены, наложение пневмоторакса и трепанация черепа над перикрициатной областью коры) осу-

шестьлись под эфирным наркозом, после чего животному вводилась  $\alpha$ -хлоралоза (40 мг/кг). Согласно координатам стереотаксического атласа [10] в области, соответствующие локализации ГП, ЧС, ЦСВ и вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса, вводились константановые биполярные электроды с фабричной изоляцией (межполюсное расстояние 0.5 мм). Электроды крепились к кости черепа с помощью быстротвердеющей пластмассы. Точность введения раздражающего электрода в ВПМЯ дополнительно контролировалась электрофизиологически, путем контрольной стимуляции данного ядра и определения фокуса максимальной активности (ФМА) в соматосенсорной коре при отведении ВП посредством шарикового макроэлектрода.

В верхних клыках зубным бором проделывали отверстия, через которые для стимуляции пульпы этих зубов вводили тонкие проволочные электроды, изолированные вплоть до кончика. Электроды фиксировались в отверстиях с помощью зубного цемента. Препарировали подглазничный нерв, на который накладывали стимулирующие электроды. Раздражение этого нерва позволяло установить пороговые значения интенсивности стимуляции соматических афферентов, проецирующихся в исследуемую область коры (по появлению ВП в соматосенсорной коре), а также определить ФМА для эффектов раздражения низкопороговых афферентов. Животное обездвигивалось путем внутривенной инъекции миорелаксанта (d-тубокурарин или ардуан) и переводилось на искусственное дыхание. Края операционных ран и участки сдавливания тканей фиксаторами стереотаксического прибора тщательно анестезировали новокаином. Перед иммобилизацией тестировались эффекты раздражения афферентов зубной пульпы и определялся болевой порог (П). Пороговой считалась интенсивность стимула, при которой у животного возникал рефлекс открывания рта.

Активность кортикальных нейронов отводили внутриклеточно с использованием стандартных методических приемов. Использовались микроэлектроды, заполненные раствором цитрата калия (2.0 М). Электроды под визуальным контролем погружали в соматосенсорную зону коры. Нейроны идентифицировали как клетки первой группы (ноцицептивные) в том случае, если в них возникали синаптические потенциалы исключительно в ответ на раздражение афферентов зубной пульпы с интенсивностью не менее 2 П, а также на интен-

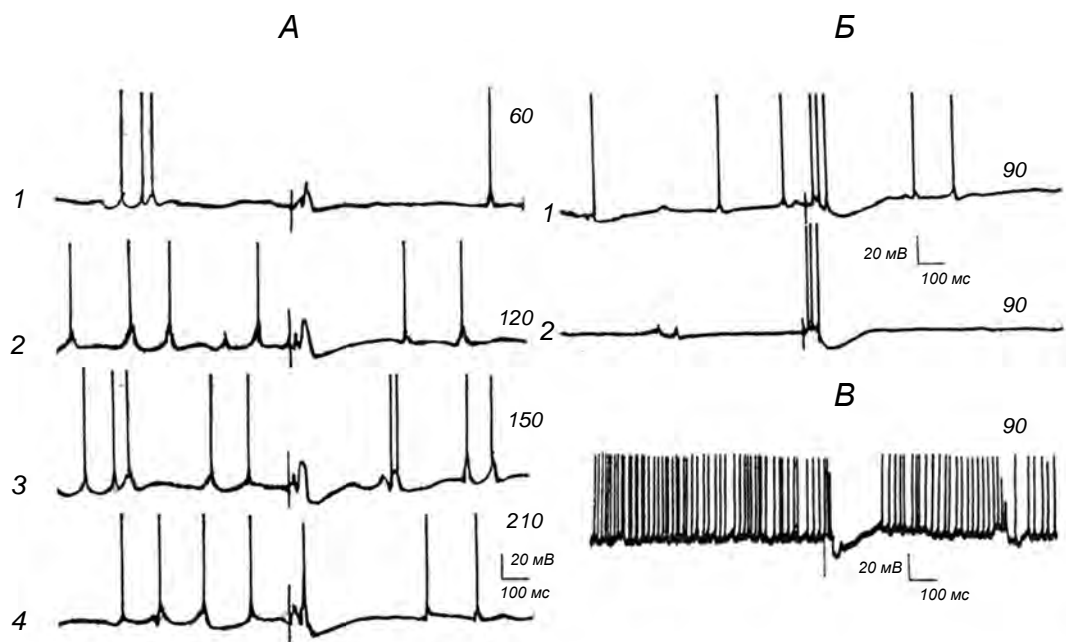
сивное раздражение подглазничного нерва (3–5 П). Применение более слабых стимулов не вызывало в таких нейронах каких-либо постсинаптических реакций. Нейроны второй группы (конвергентные) возбуждались как при раздражении зубной пульпы, так и при стимуляции относительно низкопороговых афферентов в составе подглазничного нерва (интенсивность стимулов 2 П и менее), а также при стимуляции ВПМЯ с интенсивностью 3–5 П.

По окончании эксперимента через электроды, введенные в ГП, ЦСВ и ЧС, пропускали ток, что обеспечивало создание электрокоагуляционных меток. Локализацию кончиков электродов верифицировали гистологически на фронтальных срезах мозга. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием стандартных приемов, в частности расчета  $t$ -критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными в случаях  $P \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей работе внутриклеточные отведения удовлетворительного качества (мембранный потенциал – МП – не менее 58–60 мВ на протяжении всего периода регистрации) были получены от 45 нейронов, локализованных в пределах первичной соматосенсорной зоны коры. Глубина отведения от большинства упомянутых нейронов варьировала от 1.5 до 2.8 мм. Среди них 19 клеток согласно описанным выше критериям были идентифицированы как ноцицептивные (отвечающие исключительно на стимуляцию пульпы зуба, афференты от рецепторов которой были представлены только  $A\delta$ - и  $C$ -волоконками), а 26 – как конвергентные, т. е., вероятно, имевшие синаптические входы и от болевых, и от неболевых афферентов.

В большинстве ноцицептивных нейронов относительно слабое (порядка 1.5–2.0 П относительно инициации рефлекса открывания рта у необездвиженного животного) раздражение пульпы зуба одиночным стимулом вызывало возникновение ВПСП небольшой амплитуды (рис. 1, А, 1). Увеличение силы одиночного стимула приводило к повышению амплитуды ВПСП и появлению следующего за ним гиперполяризационного потенциала, очевидно, представляющего собой ТПСП (А, 2, 3). Дальнейшее усиление стимуляции обеспечивало превышение порога генерации потенциала действия (ПД), и в таких условиях ответ на одиночное раздражение



**Р и с. 1.** Реакции ноцицептивных нейронов соматосенсорной зоны неокортекса на раздражение пульпы зуба (внутриклеточное отведение от трех нейронов – *A–B*).

*A* – реакции на одиночное раздражение пульпы контралатерального клыка с увеличивающейся силой (*1–4*). Глубина локализации нейрона 2.1 мм. Мембранный потенциал (МП) –65 мВ. *B* – реакции на раздражение пульпы контра- (*1*) и ипсилатерального (*2*) клыков. Глубина локализации нейрона 1.9 мм. МП –60 мВ. *B* – реакция на раздражение пульпы контралатерального клыка. Интенсивность стимуляции (мкА) указана справа над записями.

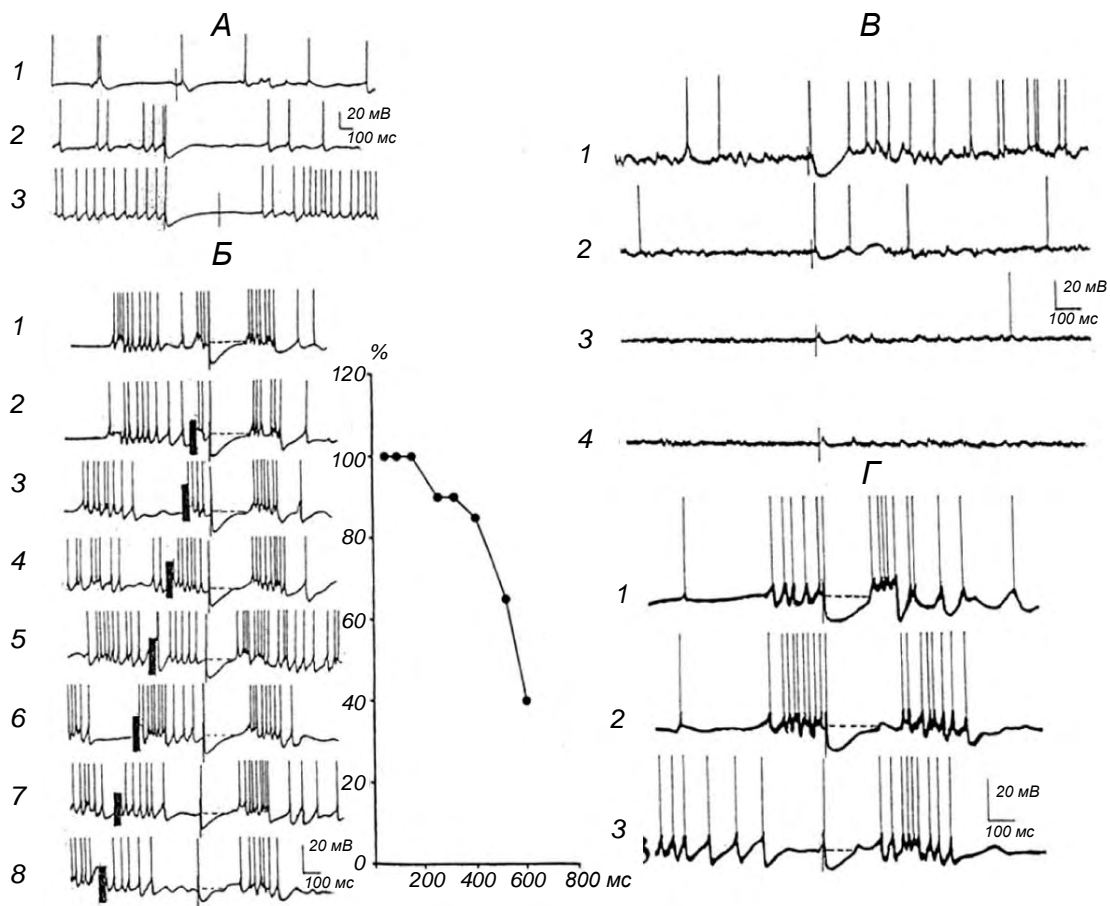
**Р и с. 1.** Реакції ноцицептивних нейронів соматосенсорної зони неокортексу на подразнення пульпы зуба (внутриклеточное відведення від трьох нейронів – *A–B*).

пульпы зуба представлял собой комплекс ВПСП–пик–ТПСП (*A, 4*). В некоторых ноцицептивных нейронах, для которых была характерна относительно низкая частота фоновой импульсной активности, сверхпороговая стимуляция зубной пульпы как ипси-, так и контралатерального клыка вызывала возникновение на вершине ВПСП нескольких ПД, за которыми следовала мощная гиперполяризация (ТПСП) (*B*). В нейронах, генерировавших высокочастотную фоновую импульсную активность, ответ на раздражение пульпы зуба (комплекс ВПСП–пик–ТПСП) возникал с относительно коротким латентным периодом (*B*). Развитие ТПСП после синаптически вызванного ПД приводило к торможению фоновой импульсации; длительность периода такого торможения могла составлять 100–200 мс (в нейроне, активность которого показана на рис. 1, *Г*, – порядка 170 мс).

Одиночное раздражение ипсилатерального локуса ЦСВ, как правило, вызывало в ноцицептивных нейронах реакцию, сходную с таковой при раздражении пульпы зуба, – комплекс ВПСП–пик–

ТПСП. Ответ на раздражение ЦСВ, однако, отличался меньшим латентным периодом (рис. 2, *A, 1, 2*). Необходимо особо отметить, что после ответа на раздражение ЦСВ в таких нейронах наблюдался длительный период торможения фоновой импульсной активности, продолжавшийся, как минимум, несколько сот миллисекунд. Если в пределах этого периода наносилось тестирующее ноцицептивное раздражение пульпы зуба, постсинаптические реакции на подобное раздражение могли полностью угнетаться – не возникали ни ВПСП (и тем более пик), ни последующий ТПСП (*A, 3*).

На рис. 2, *B* показано влияние кондиционирующего раздражения ЦСВ на ответ, вызванный тестирующим раздражением ВПМЯ таламуса в одном из конвергентных нейронов; в данном случае использовалось раздражение ЦСВ короткой высокочастотной ( $200\text{ с}^{-1}$ ) серией, состоящей из трех-восьми стимулов. Указанный нейрон был отнесен к группе конвергентных, поскольку он отвечал синаптическими реакциями не только на раздражение пульпы зуба, но и на относительно низкоинтенсив-



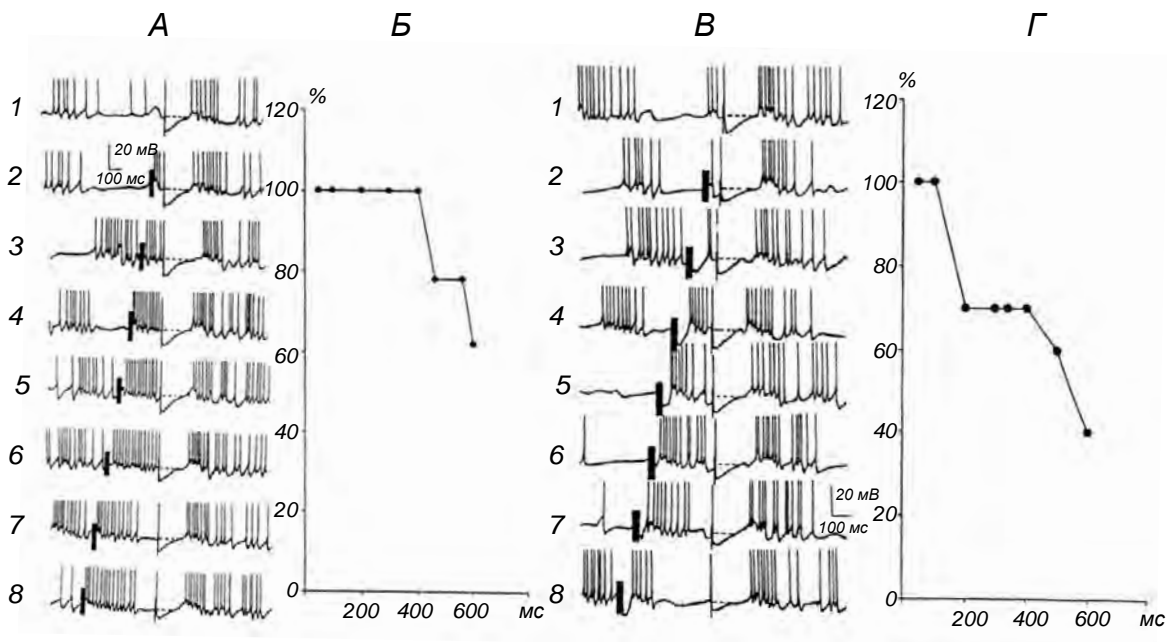
**Р и с. 2.** Влияние кондиционирующей стимуляции центрального серого вещества (ЦСВ) и системного введения морфина (0.3 мг/кг) на активность ноцицептивных (А, В) и конвергентных (Б, Г) нейронов соматосенсорной коры.

А – отведение от ноцицептивного нейрона: 1 – реакция на раздражение пульпы зуба, 2 – на одиночное раздражение ЦСВ; 3 – влияние кондиционирующего раздражения ЦСВ на эффект тест-стимуляции пульпы зуба. Глубина локализации нейрона 1.8 мм, мембранный потенциал (МП) –65 мВ. Б – отведение от конвергентного нейрона: 1 – реакция на одиночное раздражение вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ), 2–8 – на кондиционирующее раздражение ЦСВ короткой высокочастотной серией стимулов и тестирующее раздражение ВПМЯ. Справа – зависимость нормированной амплитуды ТПСП (%), вызываемого раздражением ВПМЯ, от интервала между кондиционирующим раздражением ЦСВ и тестирующим – ВПМЯ (мс). За 100 % принята амплитуда ТПСП в отсутствие раздражения. Глубина локализации нейрона 1.9 мм, МП –62 мВ. В – фоновая активность и реакция ноцицептивного нейрона на раздражение пульпы зуба до введения морфина (1) и через 1, 3 и 5 мин (2–4 соответственно) после инъекции. Глубина локализации нейрона 2.3 мм, МП –59 мВ. Г – фоновая активность и реакция конвергентного нейрона на раздражение ВМПЯ таламуса до (1) и через 2 и 5 мин (2 и 3 соответственно) после инъекции морфина. Глубина локализации 1.8 мм, МП –64 мВ.

**Р и с. 2.** Вплив кондиціонуєчої стимуляції центральної сірої речовини та системного введення морфіну (0.3 мг/кг) на активність ноцицептивних (А, В) і конвергентних (Б, Г) нейронів соматосенсорної кори.

ные раздражения подглазничного нерва и ВПМЯ. Как видно из фрагмента Б, 1, интенсивное раздражение ВПМЯ (очевидно, активирующее пути и ноцицептивной, и неноцицептивной природы) вызывало в этом нейроне комплекс ВПСП–пик–ТПСП. За тормозной постсинаптической реакцией следовало учащение импульсации данного нейрона (очевидно, представляющее собой “эффект отдачи”).

Раздражение ЦСВ серией стимулов приводило к возникновению сложной синаптической реакции, включавшей в себя и возбуждающие, и тормозные компоненты. В тех случаях, когда раздражение ЦСВ использовалось в качестве кондиционирующего и эффект соответствующих влияний тестировали с помощью раздражения ВПМЯ, синаптические потенциалы, вызываемые такой тестиру-



**Р и с. 3.** Влияние электрической стимуляции голубого пятна (ГП) на постсинаптические ответы двух ноцицептивных нейронов, вызванные раздражением пульпы зуба.

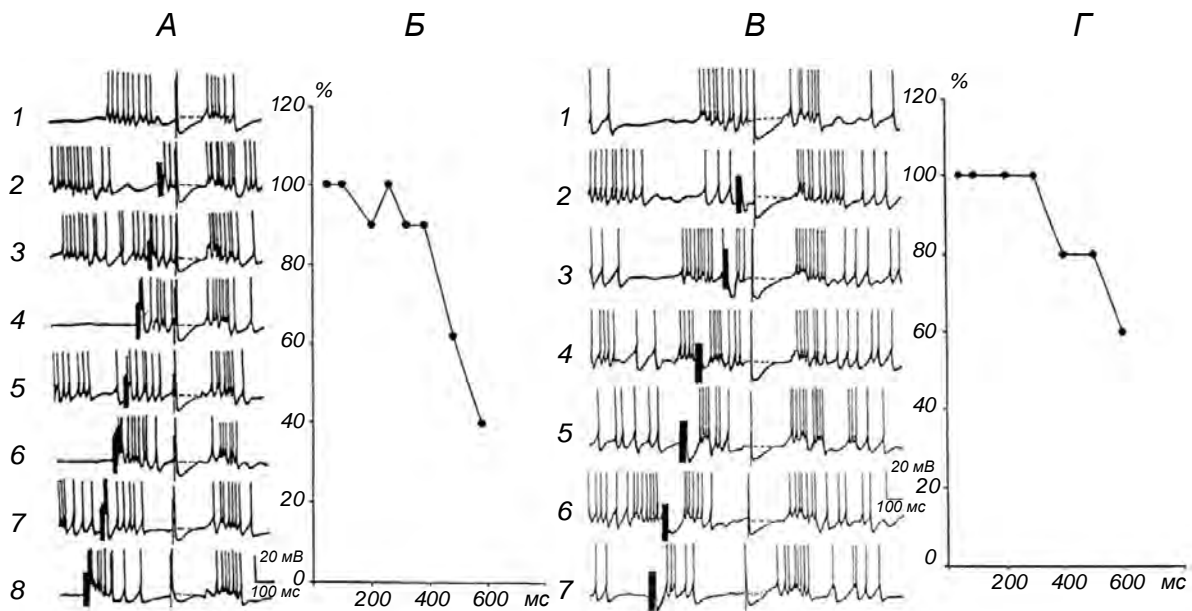
На *A* и *B*: 1 – эффект изолированного раздражения пульпы зуба; 2–8 – влияние кондиционирующего раздражения ГП короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызываемую тестирующим раздражением пульпы зуба, при разных интервалах между раздражениями. *Б* и *Г* – зависимость нормированной амплитуды ТПСР, регистрируемых в этих двух нейронах (%), от интервала между кондиционирующим и тестирующим раздражениями (мс). Глубина локализации нейрона 2.4 (*A*) и 2.8 (*B*) мм, мембранный потенциал –58 (*A*) и –63 (*B*) мВ. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1 и 2.

**Р и с. 3.** Вплив електричної стимуляції блакитної плями на постсинаптичні відповіді двох ноцицептивних нейронів, викликані подразненням пульпи зуба.

ющей стимуляцией, при определенных интервалах между раздражениями существенно подавлялись. Особенно интенсивную депрессию испытывал ТПСР, развивавшийся после пика. Такое торможение отличалось весьма значительным латентным периодом (во всяком случае, более 100 мс) и достигало максимума при интервалах между кондиционирующей и тестирующей стимуляциями порядка 600–800 мс. В таких условиях амплитуда данного синаптического потенциала уменьшалась на 50–70 % (*B*).

Тормозные эффекты, вызываемые раздражением ЦСВ в ноцицептивных и конвергентных нейронах соматосенсорной коры, проявляли определенное сходство с эффектами системного введения морфина (0.3 мг/кг). В ноцицептивных нейронах уже через 1 мин после внутривенной инъекции данного агента амплитуда ТПСР в комплексе ВПСР–пик–ТПСР, вызванном раздражением пульпы зуба (т. е. ноцицептивным раздражением), уменьшалась в не-

сколько раз (рис. 2, *B*, 1, 2). Параллельно отмечалось отчетливое снижение частоты фоновой активности этого нейрона. Через 3 мин после введения морфина синаптические эффекты, обусловленные раздражением пульпы зуба, полностью подавлялись (*B*, 3). Такое подавление не было связано с деполяризацией мембраны исследуемого нейрона, поскольку клетка продолжала генерировать фоновую активность (хотя и низкочастотную); амплитуда ПД в составе этой активности оставалась практически идентичной наблюдавшейся в исходном состоянии (*B*, 1). Через 5 мин после введения морфина синаптические реакции, вызываемые стимуляцией пульпы зуба, также были подавлены полностью. В данный период фоновая импульсная активность у ноцицептивных нейронов обычно отсутствовала, и в них отмечался лишь синаптический шум невысокой амплитуды. Подчеркнем, что при этом значение мембранного потенциала по сравнению с исходным существенно не изменялось (*B*, 4).



**Р и с. 4.** Влияние электрической стимуляции голубого пятна (ГП) на постсинаптические ответы двух конвергентных нейронов, вызванные раздражением пульпы зуба.

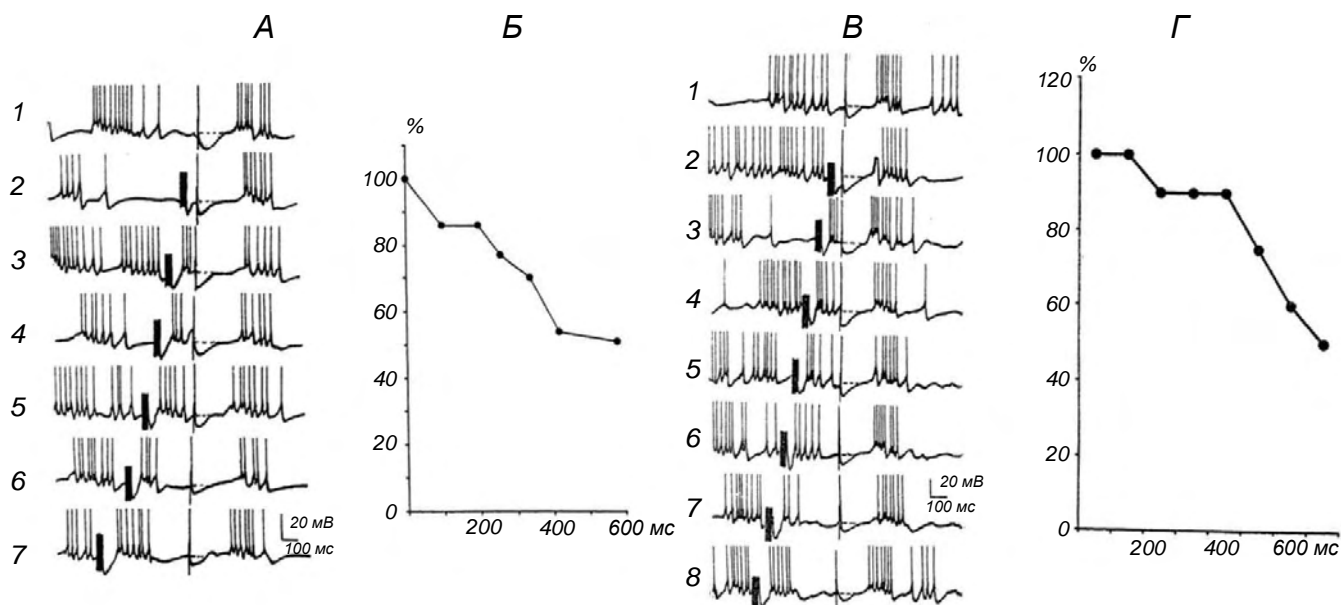
На *A* и *B*: 1 – эффект изолированного одиночного раздражения вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса; 2–8 – влияние кондиционирующего раздражения ГП короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызванную тестирующим раздражением ВПМЯ с различными интервалами между раздражениями. *B* и *Г* – то же, что и на рис. 3. Глубина локализации нейрона 1.7 (*A*) и 2.5 (*B*) мм, мембранный потенциал –57 (*A*) и –63 (*B*) мВ. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

**Р и с. 4.** Вплив електричної стимуляції блакитної плями на постсинаптичні відповіді двох конвергентних нейронів, викликані подразненням пульпи зуба.

Изменения фоновой активности и синаптических реакций конвергентных нейронов, вызываемые системным введением морфина, отличались значительной специфичностью. Пример такой модуляции приведен на рис. 2, *Г*. Данный нейрон, генерировавший довольно высокочастотную фоновую активность, отвечал на раздражение ВПМЯ таламуса комплексом ВПСП–пик–ТПСП. Введение морфина приводило к прогрессивному уменьшению амплитуды ТПСР в составе упомянутой реакции: на 5-й мин после инъекции такая депрессия ТПСР была более чем двукратной. При этом инъекция морфина не устраняла в данных нейронах фоновую синаптическую активность и генерации фоновых ПД (*Г*, 2, 3).

В ходе настоящей работы кондиционирующие влияния электрического раздражения ЦСВ на постсинаптические реакции нейронов соматосенсорной коры, имеющих отношение к системе ноцицепции, сопоставлялись с эффектами кондиционирующих раздражений ГП и ЧС с применением аналогично-

го подхода. В качестве тест-реакций ноцицептивных нейронов использовались их ответы на стимуляцию пульпы зуба (рис. 3, 5), а у конвергентных нейронов – ответы на раздражение ВПМЯ таламуса, вызывающие активацию кортикопетальных путей как ноцицептивной, так и неноцицептивной природы (рис. 4, 6). Сами по себе раздражения ГП и ЧС короткими высокочастотными сериями стимулов приводили к появлению в исследованных кортикальных нейронах реакций двух видов. В части и ноцицептивных, и конвергентных нейронов (шесть и 10 клеток соответственно) после раздражения ГП короткими сериями стимулов развивался длительный (несколько сот миллисекунд) ВПСР сложного состава. На вершинах деполаризационных волн такого ВПСР генерировались ПД с частотой, превышающей частоту фоновой активности (рис. 3, *A*, 2–8; 4, *A*, 2–8). В другой же части ноцицептивных и конвергентных нейронов (12 и 13 клеток соответственно) первичной реакцией на раздражение ГП и ЧС были гиперполяризационные ТПСР весьма зна-



**Р и с. 5.** Влияние кондиционирующей электрической стимуляции черной субстанции (ЧС) на постсинаптические ответы двух ноцицептивных нейронов соматосенсорной коры, вызванные раздражением пульпы зуба.

*A* и *B* – отведения от ноцицептивных нейронов при одиночном раздражении пульпы зуба (1) и сочетании кондиционирующего раздражения ЧС с тестирующим раздражением пульпы зуба (2–8). *Б* и *Г* – зависимость нормированной амплитуды ТПСП (%), вызванного раздражением пульпы зуба, от времени стимуляции ЧС (мс). За 100 % принята исходная амплитуда ТПСП. Глубина локализации нейрона 1.56 (*A*) и 1.47 (*B*) мм, мембранный потенциал –59 (*A*) и –61 (*B*) мВ. Интенсивность стимуляции для пульпы зуба 150, для ЧС – 60 мкА.

**Р и с. 5.** Вплив кондиціонуєчої електричної стимуляції чорної субстанції на постсинаптичні відповіді двох ноцицептивних нейронів соматосенсорної кори, викликані подразненням пульпи зуба.

чительной амплитуды (до 8–12 мВ) длительностью 60–120 мс. На протяжении подобных гиперполяризационных потенциалов генерация фоновой активности блокировалась (рис. 3, *B*, 3–8; 4, *B*, 2–7; 5, *A*, 2–7; 6, *B*, 2–8).

В четырех из 10 конвергентных нейронов после раздражения ЧС короткими сериями стимулов развивались длительные (несколько сот миллисекунд) ВПСП, на вершине которых генерировались ПД с частотой, превышающей частоту фоновой активности. Такие ПД предположительно представляли собой дендритные пики [11].

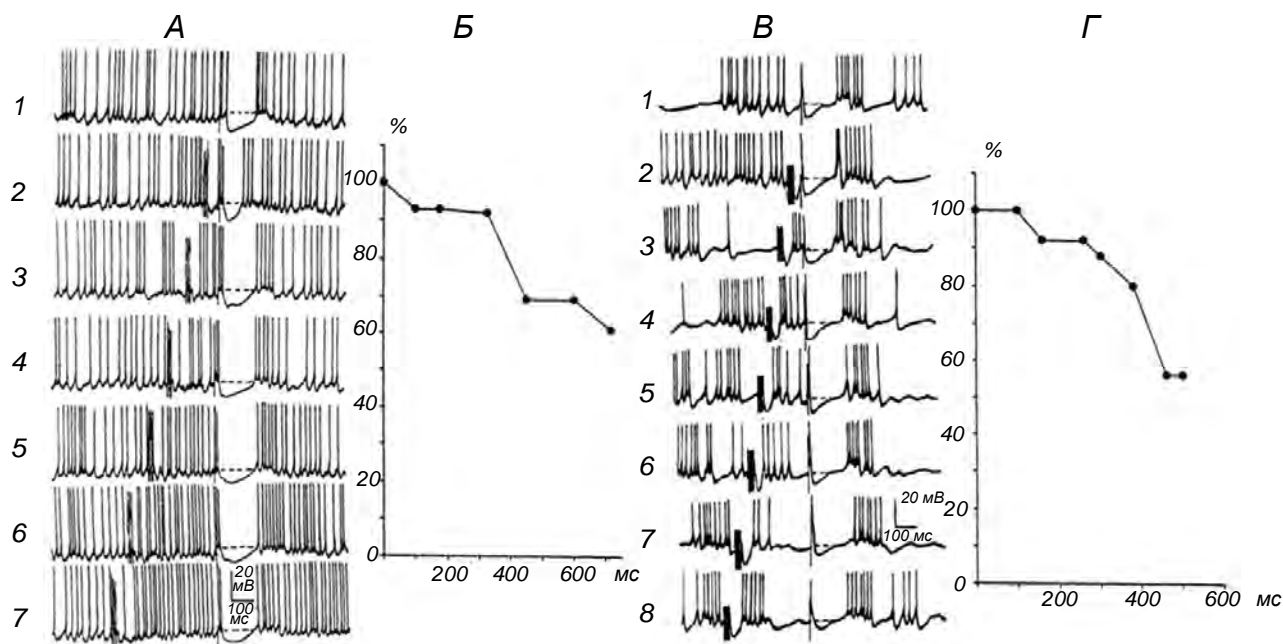
В тех случаях, когда раздражение ГП и ЧС предшествовало тестирующей стимуляции пульпы зуба или раздражению ВПМЯ, синаптические компоненты в составе ответов на тест-стимуляцию (комплексов ВПСП–пик–ТПСП) при определенных интервалах между кондиционирующими и тестирующими раздражениями испытывали интенсивное подавление. Латентные периоды подобного тормозного действия были весьма значительными

и существенно варьировали от нейрона к нейрону. У части клеток подобное торможение начиналось при тест-интервалах порядка 100–200 мс (рис. 3, *Г*; 4, *Г*; 5, *B*). Однако во всех случаях максимальные угнетающие эффекты кондиционирующей стимуляции ГП и ЧС отмечались при продолжительности тест-интервалов порядка 400–800 мс (рис. 3–6, *B*, *Г*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашей работе внутриклеточные отведения от нейронов соматосенсорной коры, активируемых влияниями, которые поступают по восходящим ноцицептивным путям, свидетельствуют о том, что синаптические реакции, возникающие в кортикальных нейронах в ответ на кортикопетальные залпы специфической болевой модальности, в принципе сходны с ответами нейронов соматосенсорной коры на влияния других сенсорных мо-





**Р и с. 6.** Влияние кондиционирующей электрической стимуляции черной субстанции (ЧС) на постсинаптические ответы двух конвергентных нейронов соматосенсорной коры, вызванные раздражением вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса. *A* и *B* – ответы нейронов на одиночное раздражение ВПМЯ (1) и сочетание кондиционирующего раздражения ЧС с тестирующим раздражением ВПМЯ (2–7, 2–8). *Б* и *Г* – то же, что и на рис. 5. Глубина локализации нейрона 2.1 (*A*) и 1.3 (*B*) мм, мембранный потенциал – 58 (*A*) и –62 (*B*) мВ.

**Р и с. 6.** Вплив кондиціонуєчої електричної стимуляції чорної субстанції на постсинаптичні відповіді двох конвергентних нейронів соматосенсорної кори, викликані подразненням вентропостеромедиального ядра таламуса.

дальностей. Величина подобных ноцицептивных ответов находится в градуальной зависимости от интенсивности стимуляции ноцицепторов пульпы зуба.

Наши наблюдения согласуются с результатами ранее проведенных работ, в которых было показано возникновение ярко выраженной анальгезии в условиях электрической стимуляции ЦСВ или микроинъекций в эту структуру опиатных алкалоидов либо опиоидных пептидов [12]. Известно, что нейроны ЦСВ (во всяком случае их значительная часть) являются энкефалин- и динорфинергическими. Порядка половины этих нейронов возбуждаются или тормозятся при ноцицептивной стимуляции, причем данные клетки обладают относительными четко очерченными рецептивными полями. Полагают, что важнейшую роль в процессах, определяющих обработку ноцицептивной информации на уровне высших отделов ЦНС, играют опиоидергические нейронные системы. Опиоиды, очевидно, реализуют свою модулирующую функцию на пресинаптическом уровне, ингибируя высвобождение нейромедиаторов в синаптических соединени-

ях ноцицептивных нейронных сетей. Предполагается, что эндогенные опиоиды типа энкефалинов подавляют вход  $Ca^{2+}$  в пресинаптические терминалы – процесс, необходимый для экзоцитоза нейротрансмиттера и его выброса в синаптическую щель. Подобные эффекты эндогенных опиоидов имитируются действием их экзогенных агонистов – алкалоидов типа морфина и его производных. Результаты наших опытов, в которых было продемонстрировано определенное сходство между эффектами, вызываемыми в кортикальных ноцицептивных и конвергентных нейронах электрической стимуляцией ЦСВ и системным введением морфина, могут рассматриваться как подтверждение существования вышеописанного механизма. Оба подобных воздействия приводят к угнетению ВПСП и ТПСП, т. е. к общей депрессии синаптических эффектов, вызванных активацией ноцицепторов. Указанные воздействия также обуславливают уменьшение синаптических потенциалов в конвергентных нейронах. При этом следует отметить, что в данном случае эффекты стимуляции ЦСВ и введения морфина все же проявляют определенную специфичность.

Воздействия обоих типов оказывают существенно более слабые влияния на те синаптические процессы в конвергентных нейронах, которые связаны с поступлением импульсации по неноцицептивным путям.

Результаты наших опытов показывают, что между модулирующими эффектами стимуляции ЦСВ, ГП и ЧС в отношении “ноцицептивных” процессов в соматосенсорной коре существует определенный параллелизм. Установлено [14, 15], что активация и ГП – структуры, являющейся основным источником НА-эргических влияний, и ЧС – источника ДА-эргических проекций – во многих случаях не оказывает существенного воздействия на вызванную активность в различных центрах головного мозга. В других же случаях эффекты, вызываемые стимуляцией упомянутых структур, являются достаточно существенными. В таких эффектах стимуляции ГП и ЧС следует выделять два компонента – непосредственные синаптические влияния на клетки-мишени и индуцированную стимуляцией этих структур модуляцию синаптической передачи, обеспечиваемой иными нейротрансмиттерами.

Эффекты стимуляции ГП и ионофоретического приложения его трансммиттера норадреналина (НА), наблюдающиеся в нейронах различных областей коры, могут быть и возбуждающими, и тормозными [16, 17]. Возбудимость нейронов неокортекса может значительно изменяться под влиянием НА вследствие подавления медленных калиевых токов [18]. Имеются данные экспериментов на срезах коры головного мозга [19], согласно которым НА и дофамин (ДА) оказывают ингибирующее действие на вход  $Ca^{2+}$  и высвобождение глутамата в синаптических соединениях. С другой стороны, есть указания на то, что воздействие НА и ДА вызывает возрастание уровней цАМФ, цГМФ и  $Ca^{2+}$  в нервных клетках. Это приводит к активации протеинкиназ, фосфорилированию мембранных белков и увеличению ответоспособности нейронов во многих отделах мозга.

Раздражение ГП, обуславливающее активацию  $\beta$ -адренорецепторов клеток-мишеней, возрастание активности аденилатциклазы и усиление образования цАМФ, обеспечивает потенциацию ГАМК-эргического торможения. Это показано на клетках Пуркиньи мозжечка, но, видимо, аналогичные процессы могут происходить и в клетках других церебральных систем [16]. ДА-содержащие афференты ЧС образуют симметричные контакты на соматодендритах пирамидных клеток префронтальной,

поясной, цингулярной и моторной коры макака; такие связи обеспечивают прямое модулирующее влияние ДА на возбудимость корковых проекционных нейронов [20]. Внутриклеточное отведение активности нейронов в препаратах фронтальных срезов передних отделов неокортекса крысы показало, что ДА оказывает возбуждающее действие на пирамидные клетки и ГАМК-эргические нейроны, оканчивающиеся на пирамидных клетках [8]. Было также продемонстрировано участие ДА-эргических нейронов в регуляции чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов в префронтальной коре крысы [21]. В срезах гиппокампа морской свинки аппликация ДА, как и его агониста апоморфина, вызывала гиперполяризацию, которая опосредуется кальцийактивируемой калиевой проводимостью мембраны [22]. Показано, что ДА-эргическая система модулирует активность холинергических нейронов и эффективность действия нейромодуляторных аминокислот в нейронах стриатума крыс [23]. ДА-эргическая модуляция холинергических ответов в нейронах префронтальной коры крыс опосредуется D1- и D2-рецепторами [24]. Ионофоретическая аппликация ДА на нейроны полосатого тела модифицирует способность глутаминовой кислоты постсинаптически активировать нейроны, что является подтверждением существенной нейромодуляторной роли ДА [25].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о существовании двух систем генерации и подавления ТПСП в нейронных системах конечного мозга, которые работают на таламическом и корковом уровнях. Корковые ТПСП, возникающие в ответ на таламическую стимуляцию, имеют внутрикорковое происхождение, и их подавление происходит также на корковом уровне. Подавление корковых ТПСП может отражать торможение внутрикорковой тормозной системы – феномен торможения торможения, но в этих случаях следовало бы полагать, что механизм растормаживания должен включаться с самого начала. В наших же экспериментах максимальный эффект кондиционирующего раздражения как ГП, так и ЧС отмечался при интервалах 300–700 мс между кондиционирующим и тестирующим стимулами.

В контексте наших экспериментов мы рассматриваем подавление постактивационных ТПСП нейронов соматосенсорной коры как выражение генерализованного торможения синаптических процессов, вызываемых активацией ноцицептивных входов. Уменьшение амплитуды ТПСП в ноцицептивных нейронах при кондиционирующих влия-

ниях, обусловленных активацией ГП и ЧС, может быть связано с высвобождением НА и ДА, что запускает систему вторичных посредников. В нейронах моллюска аппликация ДА и внутриклеточная инъекция цАМФ вызывали входящие токи, связанные с возрастанием проницаемости для ионов натрия [26]. По другим данным, ДА обратимо и дозозависимо уменьшает амплитуду и длительность следовой гиперполяризации, а НА, повышая уровень цАМФ, уменьшает кальцийактивируемую калиевую проводимость в пирамидных клетках гиппокампа [27, 28].

В конвергентных кортикальных нейронах, в которых постактивационные ТПСП являются суммарным следствием поступления болевых и неболевых афферентных влияний, стимуляция ГП и ЧС приводит к относительно избирательному подавлению болевых афферентных сигналов, что вызывает уменьшение амплитуды ТПСП, но не столь интенсивное, как в ноцицептивных нейронах.

Имеются свидетельства того, что НА и мет-энкефалины вызывают увеличение калиевой проводимости в нейронах ЦНС морской свинки: данные эффекты опосредуются опиоидными и  $\alpha_2$ -адренорецепторами, сопряженными с калиевыми каналами посредством G<sub>I</sub>-белков [29].

Показано, что ноцицептивная стимуляция увеличивает высвобождение НА НА-эргическими нейронами [30]. Электрическая и химическая стимуляция ГП обуславливает антиноцицептивные эффекты, реализуемые на спинальном уровне [31]. Данные наших экспериментов также указывают на то, что стимуляция ГП и ЧС приводит к длительному подавлению в нейронах соматосенсорной коры синаптических реакций, вызываемых стимуляцией ноцицептивных афферентов и восходящих путей. Подобные эффекты, очевидно, также следует рассматривать как один из аспектов анальгезирующих влияний, связанных с активацией ГП и ЧС – основных структур мозговых НА- и ДА-эргических систем.

Известно, что терминали аксонов нейронов ГП, образующих исключительно широко разветвленные проекции во многие структуры головного мозга, формируют не только “классические” синаптические соединения с нейронами-мишенями, но и большое количество свободных НА-эргических окончаний (варикозитетов). Из подобных терминальных структур НА поступает в межклеточное пространство и, таким образом, способен оказывать влияние одновременно на большие популяции

нейронов (обеспечивая так называемую объёмную передачу) [32]. Временные характеристики вызванного стимуляцией ГП подавления синаптических эффектов (в частности, постактивационных ТПСП) в нейронах соматосенсорной коры (значительные латентные периоды и очень большая длительность подобных модулирующих влияний), видимо, соответствуют как раз такому виду действия НА. При этом, видимо, более существенную роль играет модулирующее влияние НА на эффективность синаптической передачи, поступающей по таламическим кортикопетальным афферентам, хотя, безусловно, нельзя недооценивать и значение прямого синаптического действия НА-эргических входов, образуемых нейронами ГП на кортикальных нейронах, а также НА-эргической модуляции эффективности функционирования внутрикорковых интернейронных систем.

Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о природе регуляции болевой чувствительности на уровне высших отделов ЦНС и дают основания для заключения о сходстве модулирующих эффектов, индуцированных стимуляцией ГП и ЧС, в отношении ноцицептивных процессов в соматосенсорной коре.

Известно, что ДА резервируется в основном в везикулах соответствующих нейронов. Он является предшественником НА и при синаптической активации высвобождается в значительной мере совместно с этим нейротрансмиттером/модулятором [33]. Имеются сведения о том, что ДА может регулировать чувствительность НА-эргической системы (в частности, влияя на  $\beta$ -адренорецепторы в префронтальной коре крыс) [34].

Изучение механизмов влияний нейромодуляторов на системы внутриклеточных мессенджеров и на функционирование рецепторов ионных каналов привело к заключению о дивергенции эффектов нейромедиаторов в отношении рецепторов разных подтипов и одновременно конвергенции эффектов разных нейромедиаторов в отношении одних и тех же ионных каналов вследствие общности систем вторичных мессенджеров [35].

Таким образом, и стимуляция ЦСВ, и системное введение морфина обуславливают усиление опиоидергических влияний на “ноцицептивные” компоненты нейронных механизмов соматосенсорной коры кошки. Раздражение ГП и ЧС (приводящее к высвобождению в коре НА и ДА, воздействующих на нейроны-мишени через адрено- и ДА-рецепторы и системы вторичных посредников) также обес-

печивает существенную модуляцию активности соответствующих популяций кортикальных нейронов. Наиболее выраженным эффектом при этом является общее подавление синаптических реакций, вызываемых активацией ноцицептивных входов. Вероятно, подобная модуляция основывается на изменениях, происходящих как в пре-, так и в постсинаптических интракортикальных механизмах.

Т. Ш. Лабахуа<sup>1</sup>, Т. К. Джанашия<sup>1</sup>, Г. И. Гедеванишвили<sup>1</sup>,  
С. В. Абзанидзе<sup>2</sup>, Т. Т. Ткемаладзе<sup>2</sup>

МОДУЛЯЦІЯ ПОСТСІНАПТИЧНИХ РЕАКЦІЙ НЕЙРОНІВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ КОРИ КОТА, АКТИВОВАНИХ ПОДРАЗНЕННЯМ НОЦИЦЕПТОРІВ, ПРИ СТИМУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СІРОЇ РЕЧОВИНИ, БЛАКИТНОЇ ПЛЯМИ ТА ЧОРНОЇ СУБСТАНЦІЇ

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. І. С. Беріташвілі АН Грузії, Тбілісі (Грузія).

<sup>2</sup> Тбіліський державний медичний університет (Грузія).

#### Резюме

Досліджено вплив електричної стимуляції центральної сірої речовини (ЦСР), блакитної плями (БП) та чорної субстанції (ЧС) головного мозку котів на постсинаптичні процеси, викликані в нейронах соматосенсорної кори, котрі активувалися ноцицептивними впливами. Внутрішньоклітинні відведення були отримані від 19 клітин, активованих виключно внаслідок стимуляції ноцицепторів (інтенсивне подразнення пульпи зуба), і 26 клітин, активованих як ноцицептивними, так і неноцицептивними (порогове подразнення підчочномкового нерва та вентропостеромедіального ядра – ВПМЯ – таламуса) впливами (ноцицептивних і конвергентних нейронів відповідно).

У нейронах обох груп як стимуляція ноцицептивних аферентів, так і подразнення ВПМЯ таламуса викликали реакції у вигляді комплексів ЗПСП–пік–ГПСП (тривалість ГПСП 200–300 мс). Електричне подразнення ЦСР, котре само по собі могло викликати активацію досліджених кортикальних нейронів, призводило до тривалого пригнічення синаптичних реакцій, які виникали внаслідок збудження ноцицепторів; максимум гальмування відмічався при тест-інтервалах 600–800 мс. Спостерігався певний паралелізм між кондиціонуючими впливами подразнення ЦСР та ефектами системного введення морфіну. Ізольовані подразнення БП і ЧС короткими височастотними серіями стимулів викликали в частині досліджених кортикальних нейронів первинні реакції у вигляді складних ЗПСП, тоді як в інших клітинах виникали ГПСП значної амплітуди тривалістю до 120 мс. Незалежно від виду первинної відповіді кондиціонуючі подразнення БП і ЧС призводили до тривалого (декілька секунд) пригнічення синаптичних реакцій, викликаних в кортикальних нейронах подразненням ноцицептивних входів. Обговорюються механізми модулюючих впливів, котрі над-

ходять від опіоїд-, норадрен- і дофамінергічних систем головного мозку до нейронів соматосенсорної кори, активованих при збудженні високопорогових (ноцицептивних) аферентних входів.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Maldonado, "Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence," *Neurosci. Behav. Rev.*, **21**, 91-104 (1997).
2. D. R. Kenshalo, K. Iwata, M. Sholas, and D. A. Thomas, "Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex," *J. Neurophysiol.*, **84**, No. 2, 719-729 (2000).
3. R. Dubner and G. J. Bennett, "Spinal and trigeminal mechanisms of nociception," *Annu. Rev. Neurosci.*, **6**, 381-418 (1983).
4. E. V. Gura and V. V. Garkavenko, "Influence of the midbrain ventral gray matter stimulation on responses of the thalamic ventro-postero-medial nucleus neurons in cats," *Neurophysiology*, **20**, No. 5, 688-693 (1988).
5. J. Hosobuchi, J. Rossier, F. F. Bloom, and R. Guillemain, "Periaqueductal gray stimulation for pain suppression in humans," in: *Adv. Pain Res. Ther.*, Vol. 3, Raven Press, New York (1979), pp. 515-523.
6. F. F. Bloom, "What is the role of general activating systems in cortical function?" in: *Neurobiology of Neocortex*, P. Rakic and W. Singer (eds.), John and Sons Inc. Co., Berlin (1988), pp. 407-421.
7. S. I. Foote and J. H. Morrison, "Extrahalamic modulation of cortical function," *Annu. Rev. Neurosci.*, **10**, 67-95 (1987).
8. G. Penti-Soria, E. Audinst, and F. Crepel, "Excitation of prefrontal cortical neurons by dopamine *in vitro*. Electrophysiological study," *Brain Res.*, **425**, No. 2, 263-274 (1987).
9. S. Goldman-Rakic, C. Jesanth, S. Williams, et al., "Dopamine synaptic complex with pyramidal neurons in primate cerebral cortex," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, No. 22, 9015-9019 (1989).
10. F. Reinson-Suarez, *Topographischer Hirnatlas der Katze*, E. Merck, Darmstadt (1961).
11. T. Sh. Labakhua, M. G. Kokaya, and V. M. Okudjava, "Dendritic spikes of pyramidal tract neurons in cat somatosensory cortex," *Neurophysiology*, **18**, No. 4, 307-314 (1986).
12. R. A. Nicoll, G. R. Siggins, N. Ling, and F. E. Bloom, "Neuronal actions of enkephalins among brain regions: A comparative microiontophoretic study," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 2584-2588 (1977).
13. H. Khashaturian, M. F. Levis, M. K. H. Schafer, and S. J. Watson, "Austomy of CNS opioid systems," *Trend Neurosci.*, **8**, 111-119 (1985).
14. A. McCormic, "Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing," *Trends Neurosci.*, **12**, No. 6, 215-226 (1989).
15. N. Resder, F. Ferron, L. Descerics, and H. H. Jasper, "Modulator role for biogenic amines in the cerebral cortex: microiontophoretic studies," *Trends Neurosci.*, **160**, No. 2, 217-229 (1979).
16. F. M. Sessler, R. D. Mouradian, J. T. Chang, et al., "Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell

- responses to GABA. Evidence for mediation through the adrenoceptor-coupled cyclic AMP system," *Brain Res.*, **499**, No. 1, 27-38 (1989).
17. T. Kasanatsu and P. Heggelund, "Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline," *Exp. Brain Res.*, **45**, No. 2, 317-327 (1982).
  18. R. C. Foehring, P. C. Schwidt, and W. F. Crill, "Norepinephrine selectively reduces slow Ca and Na-mediated K currents in cat neocortical neurons," *J. Neurophysiol.*, **61**, No. 2, 245-256 (1989).
  19. J. M. Crowder and H. F. Bradford, "Noradrenaline and dopamine effects on calcium influx and neurotransmitter glutamate release in mammalian brain slices," *Eur. J. Pharmacol.*, **143**, No. 3, 343-352 (1987).
  20. S. Goldmin-Rakic, C. Yesants, S. Williams, et al., "Dopamine synaptic complex with pyramidal neurons in primate cerebral cortex," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, No. 22, 9015-9019 (1988).
  21. D. Herve, F. Trovero, G. Blanc, et al., "Involvement of dopamine neurons in the regulation of  $\beta$ -adrenergic receptors sensitivity in rat prefrontal cortex," *J. Neurochem.*, **54**, No. 6, 1864-1869 (1990).
  22. S. Rocket, "Dopamine changes the shape of action potentials in hippocampal pyramidal cells," *Brain Res.*, **342**, No. 2, 386-390 (1985).
  23. J. A. Chiodo and T. W. Berger, "Interaction between dopamine and amino acid-induced excitation and inhibition in the striatum," *Brain Res.*, **375**, No. 1, 158-203 (1986).
  24. C. R. Yang and J. Y. Mogenson, "Dopaminergic modulation of cholinergic responses in rat medial prefrontal cortex. Electrophysiological study," *Brain Res.*, **524**, No. 2, 271-281 (1990).
  25. J. Bernardi, P. Calabresi, N. Mercuri, and P. Stanzione, "Dopamine decreases the amplitude of excitatory postsynaptic potentials in rat striatal neurons," in: *Proc. Symp. 29th Int. Cong. Physiol. Union*, London (1984), pp. 161-171.
  26. M. Matsumoto, K. Sesaki, M. Sato, et al., "Dopamine induced depolarizing responses associated with negative slope conductions in LB-cluster neurons of Aplysia," *J. Physiol.*, **407**, No. 2, 199-213 (1988).
  27. Y. T. Williams, M. Y. Christic, and O. Menzoni, "Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence," *Physiol. Rev.*, **81**, No. 1, 299-243 (2001).
  28. D. V. Madison and R. A. Nicoll, "Noradrenaline blocks accommodation of pyramidal cell discharge in the hippocampus," *Nature*, **299**, No. 5884, 636-638 (1982).
  29. H. Tatsumi, M. Costs, M. Schimeric, and R. A. North, "Potassium conductance increased by noradrenaline, opioids, somatostatin and J-protein," *J. Neurosci.*, **10**, No. 5, 1675-1682 (1990).
  30. W. Singewald, S. T. Kashler, and A. Philippu, "Stress evoked noradrenaline release in somatodendritic (*locus coeruleus*) and terminal (amygdala) regions of noradrenergic neurons: a dual probe push-pull perfusion study," *Schwiedeberg's Arch. Pharm.*, **357**, Suppl. 27 (1998).
  31. J. F. Stamford, "Descending control of pain," *J. Auasth.*, **75**, 217-227 (1995).
  32. I. Descarries, K. C. Watkins, and Y. Lapierre, "Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of rat," *Brain Res.*, **133**, No. 1, 117-122 (1977).
  33. C. Bell, "Dopamine: Precursor or neurotransmitter in sympathetically innervated tissues," *Blood Vess.*, **24**, No. 5, 234-239 (1987).
  34. D. Nerve, F. Trovero, J. Blanc, et al., "Involvement of dopamine neurons in the regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity in rat prefrontal cortex," *J. Neurochem.*, **54**, No. 6, 1864-1869 (1990).
  35. R. F. Wicoll, R. C. Malenka, and Y. A. Kacer, "Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system," *Physiol. Rev.*, **70**, No. 2, 513-552 (1990).