

ВЫЗВАННАЯ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЯДЕР ШВА МОДУЛЯЦИЯ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ КОШКИ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ

Поступила 01.08.10

Исследовано влияние электрической стимуляции ядер шва (ЯШ) головного мозга кошек на постсинаптические процессы в нейронах соматосенсорной коры, активируемых ноцицептивными влияниями. Внутриклеточные отведения были получены от 15 клеток, селективно возбуждавшихся вследствие стимуляции ноцицепторов (интенсивного электрического раздражения пульпы зуба), а также активировавшихся и указанными ноцицептивными, и неноцицептивными (умеренные по интенсивности раздражения подглазничного нерва и вентропостеромедиального ядра таламуса – ВПМЯ) влияниями. В нейронах обеих групп и стимуляция ноцицептивных афферентов, и раздражение ВПМЯ вызывали реакции в виде комплексов ВПСР–пик–ТПСР (длительность ТПСР 200–300 мс). Изолированное электрическое раздражение ЯШ (вызывающее высвобождение в коре серотонина – 5-НТ) в части исследованных кортикальных нейронов обуславливало относительно коротколатентное синаптическое возбуждение, а в другой части – торможение. Если же раздражение ЯШ использовалось как кондиционирующее, это (независимо от вида первичного ответа на стимуляцию ЯШ) приводило к длительному длиннолатентному подавлению всех компонентов синаптических реакций, возникающих вследствие возбуждения ноцицепторов; максимум торможения отмечался при тест-интервалах 300–800 мс. Обсуждаются механизмы модулирующих влияний, которые поступают от 5-НТ-эргической стволовой системы к нейронам соматосенсорной коры, активируемым в результате возбуждения высокопороговых (ноцицептивных) афферентных входов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматосенсорная кора, ноцицепция, модуляция постсинаптических реакций, ядра шва, серотонин (5-НТ).

ВВЕДЕНИЕ

Выяснение механизмов боли и анальгезии представляет собой исключительно актуальную задачу, которая занимает одно из центральных мест в современной физиологии и медицине. Эти механизмы являются предметом широких междисциплинарных исследований. Результаты изучения механизмов боли позволили сформулировать представления об эндогенной антиноцицептивной системе мозга. Были показаны ведущая роль серотонинер-

гических (5-НТ-эргических) нейронов дорсомедиальных структур серого вещества головного мозга кошки в индукции «центральной» анальгезии [1] и участие ядер шва (ЯШ), включающих в себя такие нейроны, в феноменах анальгезии и гипералгезии, имеющих опиоидную природу [2]. В то же время ряд аспектов участия нейронов коры больших полушарий в механизмах боли и анальгезии по сей день остаются недостаточно изученными.

Активность кортикальных нейронов, имеющих отношение к ноцицептивной системе, как и активность нейронов других церебральных структур, подвержена существенным модулирующим воздействиям, поступающим от ряда центров головного мозга. Одна из наиболее важных систем, оказывающих модулирующее влияние на активность нейронов коры больших полушарий, – 5-НТ-эргическая

¹Институт физиологии им И. С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси (Грузия).

Эл. почта: labakhuat@mail.ru (Т. Ш. Лабахуа);
tinajanashia@gmail.com (Т. К. Джанашия);
gedevang@mail.ru (Г. И. Гедеванишвили).

система ствола головного мозга [1–5]. Важнейшим компонентом 5-НТ-эргической системы головного мозга являются ЯШ. Нервные клетки ЯШ образуют достаточно значимые моносинаптические проекции в кору головного мозга [6, 7]. Можно полагать, что они способны обеспечивать существенную модуляцию деятельности нейронов коры больших полушарий. Ранее полученные данные о влиянии ЯШ на активность нейронов соматосенсорной коры касались в основном реакций этих клеток, вызываемых возбуждением относительно низкопороговых афферентов. Сведения же о модуляции активности нейронов коры, инициированной поступлением ноцицептивных влияний через высокопороговые афферентные входы, пока носят фрагментарный характер. Исследования, посвященные выяснению физиологических характеристик и топографии нейронов коры больших полушарий, которые вовлечены в процесс ноцицепции, а также клеточных и мембранных механизмов функционирования указанных единиц, весьма немногочисленны [8, 9].

С учетом вышеизложенного целью нашего исследования явилось выяснение характеристик модулирующего воздействия стимуляции ЯШ на реакции нейронов соматосенсорной коры больших полушарий кошки, которые получают возбуждающие синаптические влияния от ноцицептивных афферентов при стимуляции пульпы зуба и вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на 14 кошках в условиях острого эксперимента. При выполнении экспериментов руководствовались стандартами Международной ассоциации по изучению боли. Оперативные процедуры (трахеотомия, катетеризация бедренной вены, наложение пневмоторакса и трепанация черепа над перикруциатной областью коры) осуществлялись под эфирным наркозом, после чего животному внутривенно вводили α -хлоралозу (40 мг/кг). ЯШ и ВПМЯ таламуса раздражали через стереотаксически ориентированные [10] константановые биполярные электроды с межполюсным расстоянием 0.5 мм. Электроды фиксировали на поверхности черепа с помощью быстротвердеющей пластмассы. В клыках верхней челюсти посредством бормашины просверливали отверстия, через которые для стимуляции пульпы этих зубов вводили тонкие проволочные электроды, изолиро-

ванные за исключением кончика. Электроды фиксировали в отверстиях с помощью зубного цемента. Раздражению также подвергали подглазничный нерв, устанавливая пороговые значения интенсивности стимуляции соответственно инициации вызванных потенциалов в соматосенсорной коре. Животное обездвигивали путем внутривенной инъекции миорелаксанта (ардуан) и переводили на искусственное дыхание. Края операционных ран и участки сдавливания тканей фиксаторами стереотаксического аппарата анестезировали 2 %-ным новокаином. Перед иммобилизацией тестировали эффекты раздражения афферентов зубной пульпы и определяли болевой порог (П). Пороговой для ноцицептивной стимуляции считалась интенсивность раздражения, при которой у животного возникала соответствующая поведенческая моторная реакция – рефлекс открывания рта.

Активность кортикальных нейронов отводили внутриклеточно с применением 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 интенсивное раздражение подглазничного нерва (1.5 П и выше). Более слабая стимуляция упомянутого нерва не вызывала в таких нейронах каких-либо реакций. Нейроны второй группы возбуждались при раздражении как зубной пульпы, так и относительно низкопороговых афферентов в составе подглазничного нерва, а также при умеренной по силе стимуляции ВПМЯ таламуса. Нейроны, которые активировались и ноцицептивными, и неносицептивными влияниями, идентифицировались как конвергентные [11].

Сигналы, отведенные микроэлектродом от нервных клеток, регистрировали с использованием усилителя постоянного тока MEZ-8101 (“Nihon Kodan”, Япония). Параллельно эти потенциалы записывали на магнитную ленту для последующего воспроизведения и анализа. По окончании эксперимента через электроды, введенные в ЯШ и ВПМЯ таламуса, пропускали ток для создания электрокоагуляционных меток. Локализацию кончиков электродов верифицировали гистологически на фронтальных срезах коры. Полученные результаты обрабатывали статистически с применением стан-

дартных приемов, в частности расчета t -критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными в случае $P \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всей совокупности кортикальных нейронов, от которых были получены внутриклеточные отведения, были отобраны 15 клеток, отвечающих на раздражение пульпы зуба и ВПМЯ таламуса и удовлетворяющих упомянутым выше критериям анализа. Мембранный потенциал (МП) покоя этих нейронов на протяжении всего времени отведения составлял не менее -58 мВ. Среди них шесть клеток были идентифицированы как селективно ноцицептивные, а девять – как конвергентные. Глубина локализации большинства упомянутых нейронов от поверхности коры варьировала в пределах 1.23–2.50 мм. Влияние кондиционирующего электрического раздражения ЯШ на синаптические процессы в шести указанных ноцицептивных нейронах соматосенсорной коры было исследовано при тест-стимуляции пульпы зуба.

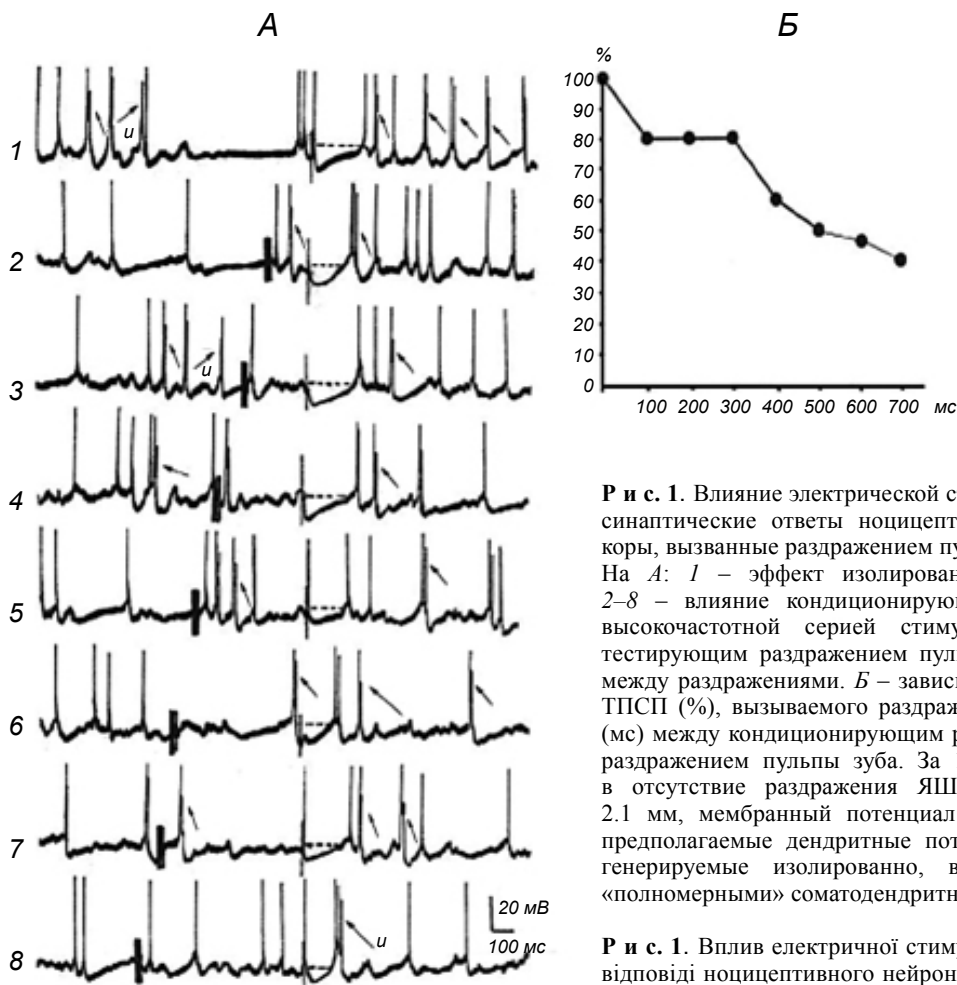
Эффективным видом раздражения для активации ЯШ оказались короткие высокочастотные серии стимулов. Такое раздражение обуславливало заметные изменения фоновой синаптической и импульсной активности исследованных корковых нейронов. Изолированные раздражения ЯШ вызывали в части изученных нейронов дискретные относительно коротколатентные реакции в виде сложных ВПСП (рис. 1), и на фоне такой постсинаптической деполяризации возникали один или несколько потенциалов действия (ПД). В других же клетках примерно с такими же задержками возникали ТПСП значительной амплитуды и длительности (120–140 мс), на протяжении которых генерация импульсной активности блокировалась (рис. 1; 2, А, 2–8). При этом, однако, независимо от вида первичного ответа кондиционирующие раздражения ЯШ приводили к длительному (несколько секунд) подавлению синаптических реакций, вызываемых в кортикальных нейронах раздражением ноцицептивных входов. Внутриклеточные реакции ноцицептивных нейронов, отвечающих на раздражение пульпы зуба и интенсивные раздражения ВПМЯ таламуса, при которых возбуждались как ноцицептивные, так и неноцицептивные афферентные пути, соответствовали последовательности ВПСП–пик–ТПСП (рис. 1; 2). В тех случаях,

когда кондиционирующее раздражение ЯШ предшествовало тестирующей стимуляции пульпы зуба или ВПМЯ таламуса, все синаптические компоненты в составе ответов на тест-стимуляцию (ВПСП–пик–ТПСП) в условиях определенных интервалов между кондиционирующим и тестирующим раздражениями испытывали интенсивное подавление. Тест-интервалы, обеспечивающие максимальный угнетающий эффект кондиционирующей стимуляции ЯШ, составляли порядка 400–800 мс.

Следует отметить, что в исследованных нейронах соматосенсорной коры наряду с «полномерными» (очевидно, соматическими) ПД были зарегистрированы импульсы заметно (в ряде случаев – значительно) меньших амплитуды и длительности. Они могли наблюдаться как в составе фоновой активности «ноцицептивных» и конвергентных нейронов исследуемой зоны, так и в составе ответов, вызванных стимуляцией ноцицептивных афферентов пульпы зуба и ВПМЯ таламуса. Чаще всего такие ПД возникали после генерации «полномерных» ПД с относительно короткими интервалами (не более 10–15, обычно 3–5 мс). На рис. 1, А и 2, А такие ПД отмечены стрелками. Однако в ряде случаев импульсы уменьшенных амплитуды и длительности могли возникать независимо от «полномерных» ПД или предшествовать им; такие ситуации на рис. 1, А и 2, А отмечены стрелками с буквой «и» («изолированные»). Амплитуда подобных ПД отличалась высокой вариабельностью; наименьшие значения амплитуды этих пиков наблюдались в тех случаях, когда такие ПД возникали после «полномерных» ПД с наименьшими интервалами (рис. 1, А; 2, А).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внутриклеточные отведения от нейронов соматосенсорной коры, которые активировались влияниями, поступающими по восходящим ноцицептивным путям, свидетельствуют о том, что постсинаптические реакции, возникающие в таких нейронах в ответ на кортикопетальные залпы специфической болевой модальности, в принципе достаточно сходны с ответами нейронов соматосенсорной коры на входные влияния других сенсорных модальностей. Такие реакции представляют собой достаточно длиннолатентные ВПСП, которые при увеличении силы ноцицептивной стимуляции (раздражения пульпы зуба) приводят к генерации ПД, сопровождае-



Р и с. 1. Влияние электрической стимуляции ядер шва (ЯШ) на постсинаптические ответы ноцицептивного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением пульпы зуба.

На *А*: 1 – эффект изолированного раздражения пульпы зуба; 2–8 – влияние кондиционирующего раздражения ЯШ короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызываемую тестирующим раздражением пульпы зуба, при разных интервалах между раздражениями. *Б* – зависимость нормированной амплитуды ТПСР (%) , вызываемого раздражением пульпы зуба, от интервала (мс) между кондиционирующим раздражением ЯШ и тестирующим раздражением пульпы зуба. За 100 % принята амплитуда ТПСР в отсутствие раздражения ЯШ. Глубина локализации нейрона 2.1 мм, мембранный потенциал –59 мВ. Стрелками обозначены предполагаемые дендритные потенциалы. *u* – такие потенциалы, генерируемые изолированно, вне связи с предшествующими «полномерными» соматодендритными пиками.

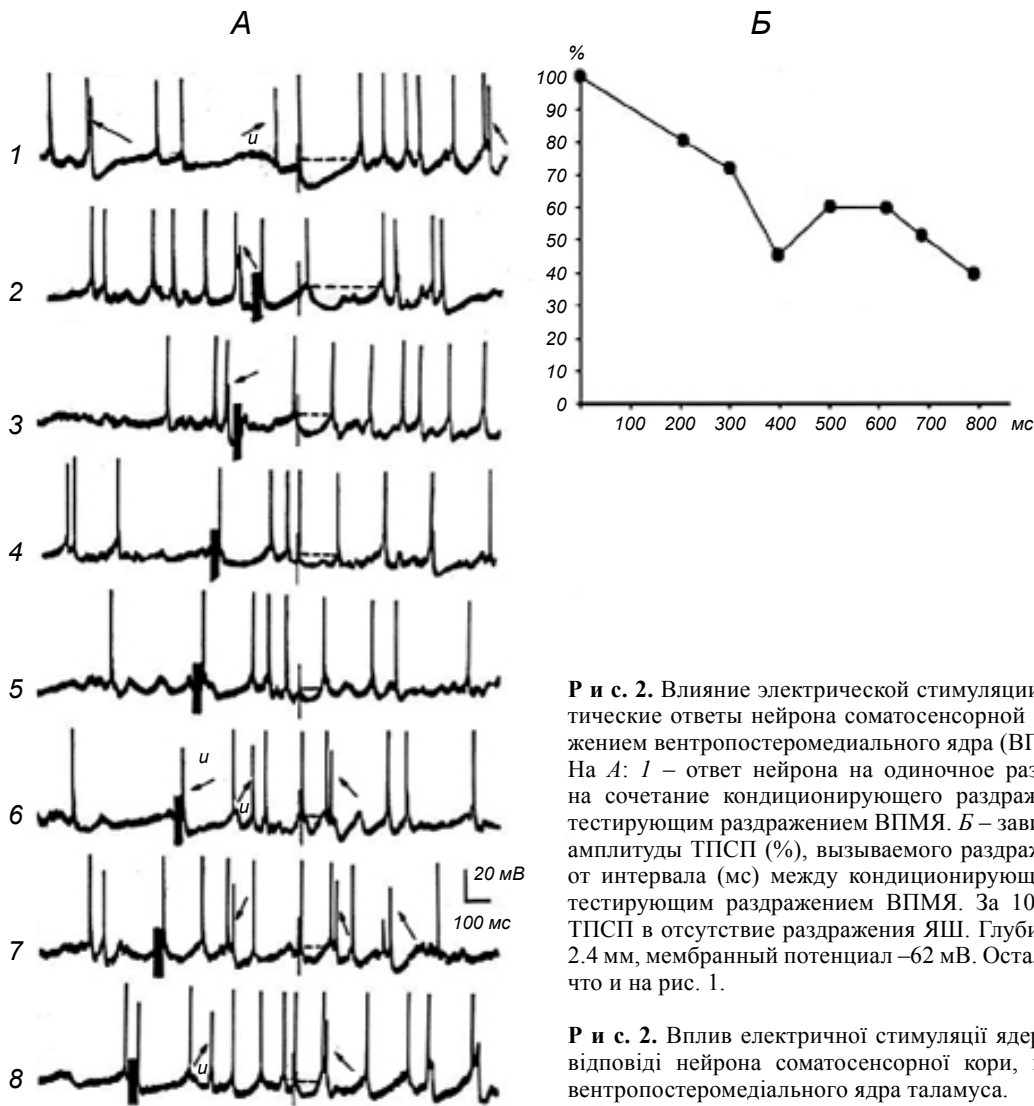
Р и с. 1. Вплив електричної стимуляції ядер шва на постсинаптичні відповіді ноцицептивного нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням пульпи зуба.

мой значительным гиперполяризационным потенциалом. Последний, очевидно, представляет собой результат взаимодействия следовой гиперполяризации после ПД со значительным ТПСР, развивающимся в результате активации возвратных тормозных нейронных цепей. Нами и другими авторами [9, 11] было обнаружено, что в соматосенсорной коре присутствуют не только нейроны, селективно активируемые восходящими ноцицептивными путями, но и клетки, получающие как входные воздействия ноцицептивного характера, так и влияния более низкопороговых путей (конвергентные нейроны).

Эффекты, наблюдаемые в таких нейронах после раздражения ЯШ короткими высокочастотными сериями стимулов, проявляли определенное сходство с реакциями, которые вызывались раздражением катехоламинергических стволовых систем [9]. Такие реакции можно было достаточно четко разде-

лить на две группы. Одним видом эффектов были относительно коротколатентные дискретные ВПСР либо ТПСР довольно большой длительности. В связи с относительно небольшим количеством наблюдений мы не имеем возможности связать тип синаптических эффектов, вызываемых раздражением ЯШ, с какими-либо конкретными функциональными особенностями того или иного кортикального нейрона. Отметим лишь, что количество случаев возбуждающего либо тормозного синаптического действия со стороны ЯШ было в исследованной группе сопоставимым.

Другим видом влияний, оказываемых стимуляцией ЯШ на исследованные ноцицептивные и конвергентные нейроны соматосенсорной коры кошки, было развитие позднего очень длительного неспецифического подавления всех синаптических реакций, вызываемых в таких нейронах возбуждением соматических афферентных путей – и ноци-



Р и с. 2. Влияние электрической стимуляции ядер шва на постсинаптические ответы нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса.

На *А*: 1 – ответ нейрона на одиночное раздражение ВПМЯ, 2–8 – на сочетание кондиционирующего раздражения ядер шва (ЯШ) с тестирующим раздражением ВПМЯ. *Б* – зависимость нормированной амплитуды ТПСР (%), вызываемого раздражением ВПМЯ таламуса, от интервала (мс) между кондиционирующим раздражением ЯШ и тестирующим раздражением ВПМЯ. За 100 % принята амплитуда ТПСР в отсутствие раздражения ЯШ. Глубина локализации нейрона 2.4 мм, мембранный потенциал –62 мВ. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 2. Вплив електричної стимуляції ядер шва на постсинаптичні відповіді нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням вентропостеромедіального ядра таламуса.

цептивных, и низкопороговых. Наиболее четко такое торможение проявлялось в отношении ТПСР, развивающихся после комплекса ВПСР–пик. Длительность подобных тормозных эффектов превышала 700–800 мс. При данных тест-интервалах мы наблюдали его максимум. Таким образом, его общая длительность могла превышать 1500 мс.

Интерпретация механизмов постсинаптических эффектов, вызываемых в ноцицептивных и конвергентных нейронах сенсомоторной коры стимуляцией ЯШ, и в особенности длительной тормозной модуляции синаптических реакций таких нейронов, обусловленных активацией соматосенсорных входов, в значительной мере осложняется тем обстоятельством, что чувствительные к 5-НТ

мембранные рецепторы (5-НТ-рецепторы) весьма разнообразны и образуют множество подтипов и подгрупп. Действие 5-НТ – основного нейротрансммиттера, выделяемого нейронами ЯШ, – включает в себя опосредуемое действием аденилатциклазы возрастание уровня цАМФ, который активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию большого количества субстратных белков, включая белки калиевых каналов [12, 13]. Таким образом, очевидно, одним из основных базисных эффектов, обусловленных действием 5-НТ и опосредованных цАМФ, является увеличение калиевой проводимости через мембраны нервных клеток, обладающие 5-НТ-рецепторами. Данное заключение подтверждалось

результатами опытов на различных объектах (нейронах и беспозвоночных, и позвоночных) [14–17]. При этом, очевидно, основную роль играет повышение проводимости не через потенциалзависимые, а через кальцийактивируемые калиевые каналы, сопряженные с 5-HT_{1A}-рецепторами [17]. Данные эффекты связаны с изменениями внутриклеточной концентрации Ca²⁺, что было показано на нейронах гиппокампа [18, 19]. Однако действие 5-HT, видимо, является более сложным; как допускают, указанный нейротрансмиттер/модулятор действует на рецепторы по крайней мере двух различных типов, одни из которых связаны с открыванием калиевых каналов, а другие опосредуют уменьшение калиевой проводимости [20].

Этим не ограничивается сложность эффектов, вызываемых выбросом 5-HT в ткани различных структур мозга, в том числе и неокортекса. Изменения уровня 5-HT оказывают существенное модулирующее действие на холинергическую передачу, что установлено на различных объектах [21–24], причем взаимодействие данных агентов происходит через посредство как мембранных рецепторов, так и систем внутриклеточной сигнализации. Этот моноамин активно влияет и на нейронные системы ГАМК-эргического торможения, возможно, непосредственно влияя на ГАМК-эргические тормозные интернейроны (во всяком случае в гиппокампе) [25]. 5-HT-эргические афферентные входы активно взаимодействуют с нейронными цепями, в которых реализуется глутаматергическая передача [15, 26, 27].

Данные о «глобальных» эффектах 5-HT в коре в определенной степени противоречивы. Показано, что аппликация 5-HT облегчает ранние и поздние импульсные реакции нейронов сенсомоторной коры, вызванные тактильными раздражениями, и модулирует ответы многих клеток на условную стимуляцию [28]. С другой стороны, обнаружено, что возбуждающие ответы нейронов префронтальной коры крыс, вызванные болевым раздражением хвоста или стимуляцией медиодорсального ядра таламуса, существенно угнетались после предшествующей стимуляции ЯШ [29]. Наши наблюдения согласуются с результатами цитируемой работы и свидетельствуют о том, что не только возбуждающие эффекты в ноцицептивных и конвергентных кортикальных нейронах, но и поствозбудительное торможение в этих клетках испытывают длительную (во всяком случае порядка 1 с) депрессию после раздражения ЯШ короткими высокочастотны-

ми сериями стимулов. Неспецифический характер такой депрессии и характер ее временного течения (значительный латентный период и большая длительность) заставляют склоняться к предположению о преимущественно пресинаптической природе данного феномена. Наличие определенных групп 5-HT-рецепторов на пресинаптических терминалях в коре убедительно доказано; следует учитывать, что пресинаптические 5-HT-ауторецепторы обеспечивают ауторегуляцию эффектов последнего по механизму обратной связи [30].

К настоящему времени накопилось довольно значительное количество свидетельств того, что в дендритах нейронов различных структур ЦНС позвоночных животных могут генерироваться распространяющиеся ПД. Результаты предположительно внутридендритных микроэлектродных отведений указывают на то, что деполяризация мембраны многих центральных нейронов в принципе может в ряде случаев вызывать ПД в дендритах по закону “все или ничего” и эти потенциалы могут достигать сомы клетки и регистрироваться в ней как ПД, имеющие уменьшенные амплитуду и длительность. Повышенная вариабельность амплитуды предположительно дендритных ПД в наших экспериментах исключает возможность того, что подобные потенциалы иницируются в начальном сегменте аксона исследуемых кортикальных нейронов. На основании параметров (амплитуда, П) предполагаемых дендритных ПД, отводимых от одного и того же нейрона, можно предположить, что в нейронах новой коры существуют множественные триггерные зоны генерации ПД [31]. Согласно существующему мнению, предполагаемые дендритные ПД в значительной мере обеспечиваются токами через кальциевые каналы, которые могут быть распределены на мембране как сомы, так и дендритов. В связи с этим определенный интерес представляют данные о существенных влияниях ряда нейромедиаторов и нейропептидов на кальциевые токи. В частности, показано, что 5-HT увеличивает содержание внутриклеточного Ca²⁺ [32]. Таким образом, достаточно интенсивная стимуляция ЯШ в наших экспериментах могла в определенной мере содействовать генерации дендритных ПД.

Способность дендритов нейронов генерировать ПД независимо от событий в основной триггерной зоне нейрона – аксонном холмике – заметно усложняет представления об интегративных процессах в нервных клетках как о простой алгебраической суммации деполяризующих и гиперполяризующих

влияний на соматодендритную мембрану. В частности, суммация возбуждающих эффектов до уровня генерации ПД, видимо, может происходить не только в аксонном холмике, но и во множественных локусах дендритов. Дендритный аппарат при этом продолжает рассматриваться в качестве сложного нейрхимического интегратора [31].

Таким образом, раздражение ЯШ приводит к высвобождению 5-НТ и повышению уровня последнего в коре. 5-НТ воздействует на нейроны-цели через многочисленные и разнообразные 5-НТ-рецепторы и систему вторичных посредников и обуславливает существенную модуляцию активности соответствующих популяций кортикальных нейронов. Наиболее значительным эффектом при этом является общее подавление синаптических реакций, вызываемых в кортикальных нейронах активацией ноцицептивных входов. Вероятно, подобная модуляция основывается на вовлечении как пре-, так и постсинаптических интракортикальных механизмов и представляет собой важный аспект центрального антиноцицептивного (аналгетического) действия церебральной 5-НТ-эргической системы.

Настоящая работа была выполнена при поддержке гранта GNSF/ST08/6-471.

Т. Ш. Лабахуа¹, Т. К. Джанашия¹, Г. И. Гедеванишвили¹

ВИКЛИКАНА СТИМУЛЯЦІЄЮ ЯДЕР ШВА МОДУЛЯЦІЯ ПОСТСІНАПТИЧНИХ РЕАКЦІЙ НЕЙРОНІВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ КОРИ КОТА, АКТИВУЄМИХ ПОДРАЗНЕННЯМ НОЦИЦЕПТОРІВ

¹Інститут фізіології ім. І. С. Беріташвілі АН Грузії, Тбілісі (Грузія).

Резюме

Досліджено вплив електричної стимуляції ядер шва (ЯШ) головного мозку котів на постсинаптичні процеси в нейронах соматосенсорної кори, активуємих ноцицептивними впливами. Внутрішньоклітинні відведення були отримані від 15 клітин, які селективно збуджувалися внаслідок стимуляції ноцицепторів (інтенсивного електричного подразнення пульпи зуба), а також активувались і вказаними ноцицептивними, і неносцицептивними (помірні за інтенсивністю подразнення підчочномкового нерва та вентропостеромедіального ядра таламуса – ВПМЯ) впливами. У нейронах обох груп і стимуляція ноцицептивних аферентів, і подразнення ВПМЯ викликали реакції у вигляді комплексів ЗПСП–пiк–ГПСП (тривалість ГПСП 200–300 мс). Ізольоване електричне подразнення ЯШ (що викликало вивільнен-

ня в корі серотоніну – 5-НТ) у частині досліджених кортикальних нейронів зумовлювало відносно коротколатентне синаптичне збудження, а в іншій частині – гальмування. Якщо ж подразнення ЯШ використовували як кондиціонуюче, це (незалежно від виду первинної відповіді на стимуляцію ЯШ) призводило до тривалого довголатентного пригнічення всіх компонентів синаптичних реакцій, що виникали внаслідок збудження ноцицепторів; максимум гальмування відмічався при тест-інтервалах 300–800 мс. Обговорюються механізми модулюючих впливів, котрі надходять від 5-НТ-ергічної стовбурової системи до нейронів соматосенсорної кори, активуємих внаслідок збудження високопорогових (ноцицептивних) аферентних входів.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. V. Puig, F. Artigas, and P. Ctlada, "Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation *in vivo*. Involvement of serotonin and GABA," *Cerebr. Cortex*, **15**, No. 1, 1-14 (2005).
2. B. Big, H. L. Fields, J. T. Williams, and Z. Z. Pan, "Roles of α 1- and α 2-adrenoceptors in the *nucleus raphe magnus* in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia," *J. Neurosci.*, **23**, No. 21, 7950-7957 (2003).
3. B. P. Guiard, J. P. Guilloux, C. Reperent, et al., "Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal *raphe nucleus* controls serotonin release in the mouse frontal cortex," *Mol. Pharmacol.*, **72**, No. 6, 1411-1418 (2007).
4. P. Celada, M. V. Puig, P. Martin-Ruiz, et al., "Control of the serotonergic system by the medial prefrontal cortex. Potential role in the etiology of PTSD and depressive disorders," *Neurotoxic. Res.*, **4**, Nos. 5/6, 409-419 (2002).
5. Н. В. Прокофьева, Б. Б. Ивнев, Н. И. Тарапата и др., "Роль серотонических нейронов дорсолатеральной зоны центрального серого вещества мозга кошки в анальгезии", в кн.: *Механизмы функционирования висцеральных систем*, СПб. (2003), с. 267-268.
6. S. J. Foote and J. H. Morison, "Extrathalamic modulation of cortical function," *Annu. Rev. Neurosci.*, **10**, 67-95 (1987).
7. F. F. Bloom, "What is the role of general activating systems in cortical function?" in: *Neurobiology of Neocortex*, P. Rakic and W. Singer (eds.), Yohn and Sons, Berlin (1988), pp. 407-421.
8. 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).
9. T. Sh. Labakhua, T. K. Dzhanaashia, G. I. Gedevanishvili, et al., "Postsynaptic reactions in somatosensory cortex neurons activated by stimulation of nociceptors: modulation upon stimulation of the central grey, *locus coeruleus* and *substantia nigra*," *Neurophysiology/Neurofiziologiya*, **41**, No. 2, 160-172 (2009).
10. F. Reinoso-Suarez, *Topographischer Hirnatlas der Katze*, E. Merck, Darmstadt (1961).
11. О. Г. Баклаваджян, А. Г. Дарбинян, И. Х. Татуриян, "Реакции нейронов различных структур гипоталамуса на раздражение пульпы зуба и А β -волокон седалищного нерва у кошки", *Нейрофизиология*, **18**, № 2, 171-180 (1986).

12. D. Sweatt, A. Volterra, S. M. Siegelbaum, and E. R. Kandel, "Molecular convergence of presynaptic inhibition and presynaptic facilitation on common substrate proteins of individual sensory neurons of *Aplysia*," *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **53**, Part 1, 395-405 (1988).
13. W. B. Adams and I. B. Levitan, "R15 *Aplysia*. Intracellular injection of protein kinase inhibitor blocks the serotonin-induced increase in K⁺ conductance in *Aplysia* neuron R15," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, **79**, No. 12, 3877-3880 (1982).
14. D. Paupardin-Tritsch and C. M. Hammond, "Serotonin and cyclic GMP both induce an increase of the calcium current in the same identified molluscan neurons," *J. Neurosci.*, **6**, No. 9, 2715-2723 (1986).
15. H. Pape and D. A. McCormick, "Noradrenaline and serotonin selectively modulate thalamic burst firing by enhancing a hyperpolarization-activated cation current," *Nature*, **340**, No. 6236, 715-718 (1989).
16. G. Kartelija, M. Pašić, N. Dordević, and M. Nedeljković, "The action of serotonin on *Helix pomatia* neuron," *Period. Biol.*, **90**, No. 2, 171-173 (1988).
17. И. И. Абрамец, И. М. Самойлович, "Взаимное модулирующее влияние серотонина и дофамина при их воздействии на нейроны спинальных ганглиев крыс", *Нейрофизиология*, **23**, № 2, 168-173 (1991).
18. M. Segal, "Potassium currents activated in hippocampal neurons by serotonin are mediated by a change in intracellular calcium concentrations," *Eur. J. Pharmacol.*, **181**, No. 3, 299-301 (1990).
19. R. Andrade and R. A. Nicoll, "Pharmacologically distinct actions of serotonin on single pyramidal neurons of the rat hippocampus recorded *in vitro*," *J. Physiol.*, **394**, 99-124 (1987).
20. В. А. Дятлов, "Бимодальное действие серотонина на глутаматиндуцируемые ионные токи в нейронах виноградной улитки", *Нейрофизиология*, **21**, № 3, 411-413 (1989).
21. Т. М. Турпаев, Н. Г. Юрченко, Т. Т. Григорьев, "Нейротрансмиттеры: взаимодействие и внутриклеточная рецепция", в кн.: *Метаболическая регуляция функции мембран: Тез. 2 Всесоюз. симп. "Эмбриология, энзимология и проницаемость мембран"*, Ереван (1990), с. 236-247.
22. R. Bluth, R. Langnickel, and T. Off, "Modulation by dopaminergic and serotonergic systems of cholinergic interneurons in nucleus accumbens and striatum," *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **37**, No. 6, 753-763 (1985).
23. W. J. Sah Dinah, "Neurotransmitter modulation of calcium current in spinal cord neurons," *J. Neurosci.*, **10**, No. 1, 136-141 (1990).
24. L. K. Simmons and J. Koster, "*Aplysia californica*. Serotonin enhances the excitatory acetylcholine response in the RB cell cluster of *Aplysia californica*," *J. Neurosci.*, **6**, No. 3, 774-781 (1986).
25. N. Guy and N. Ropert, "Serotonin facilitates GABAergic inhibition on hippocampal *CA1* neurons *in vitro*," *J. Physiol.*, **423**, 94P (1990).
26. И. П. Григорьев, А. А. Неокесарийский, В. А. Отеллин, "Взаимодействие 5-НТ-эргического афферентного входа с глутаматергическими синапсами в неокортексе", *Докл. АН СССР*, **318**, № 2, 485-486 (1991).
27. C. P. Van der Maelen and G. K. Aghajanian, "Intracellular studies showing modulation of facial motoneuron excitability by serotonin," *Nature*, **287**, No. 5780, 346-347 (1980).
28. В. М. Сторожук, Л. Э. Зинюк, "Реакции нейронов неокортекса, вызванные стимуляцией безымянной субстанции у кошек", *Нейрофизиология*, **24**, № 1, 11-20 (1992).
29. J. Mantz, R. Godbout, J. P. Tassin, et al., "Inhibition of spontaneous and evoked unit activity in the rat medial prefrontal cortex by mesencephalic *raphe* nuclei," *Brain Res.*, **524**, No. 1, 22-30 (1990).
30. Ф. Хухо, *Нейрохимия. Основы и принципы*, Мир, Москва (1990).
31. Т. Ш. Лабахуа, И. М. Окуджава, *Электрогенез вызванных потенциалов коры больших полушарий мозга*, Мецниереба, Тбилиси (1992).
32. M. B. Boyle, V. Klein, S. J. Smith, and T. R. Kandel, "Serotonin increases intracellular Ca²⁺ transient in voltage-clamped sensory neurons of *Aplysia Californica*," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, **81**, No. 23, 7642-7646 (1984).